

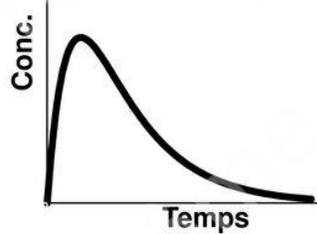
Introduction

- ❑ Dans les premières années de l'épidémie d'infection par le VIH le diagnostic équivalait à une sentence de mort, notamment par absence d'antiviraux efficaces
- ❑ Depuis les années 1990, la mise au point de nombreux antirétroviraux (ARVs) dotés d'une puissance antivirale remarquable ont transformé cette infection en une maladie chronique et rendu aux patients une espérance de vie proche de celle de la population non infectée.
- ❑ Aujourd'hui, nous en sommes à l'heure de l'allègement, de la simplification et de la prophylaxie.
- ❑ Au-delà de ces résultats remarquables, les connaissances virologiques et pharmacologiques ont progressé de manière impressionnante mais, ce que nous savons désormais peut-il nous permettre une approche raisonnée (PK/PD) de la prise en charge thérapeutique de nos patients?

Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

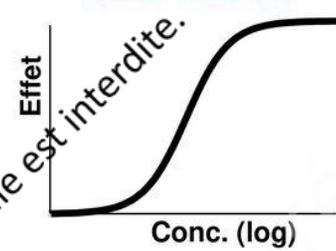
Pharmacocinétique

conc. vs temps



Pharmacodynamie

conc. vs effet

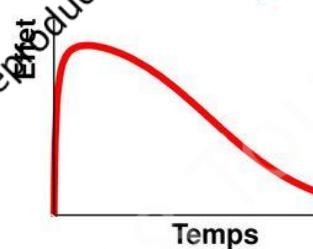


- Pénétration cellulaire et tissulaire.
- Modalités d'administration
- Pharmacogénétique

- Puissance intrinsèque
- Observance
- Tolérance
- Evolution de la cible virale

PK/PD

effet vs temps



- Prendre en compte les combinaisons
- Les formes à LA
- La durée du traitement et les mutations
- Les interactions

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

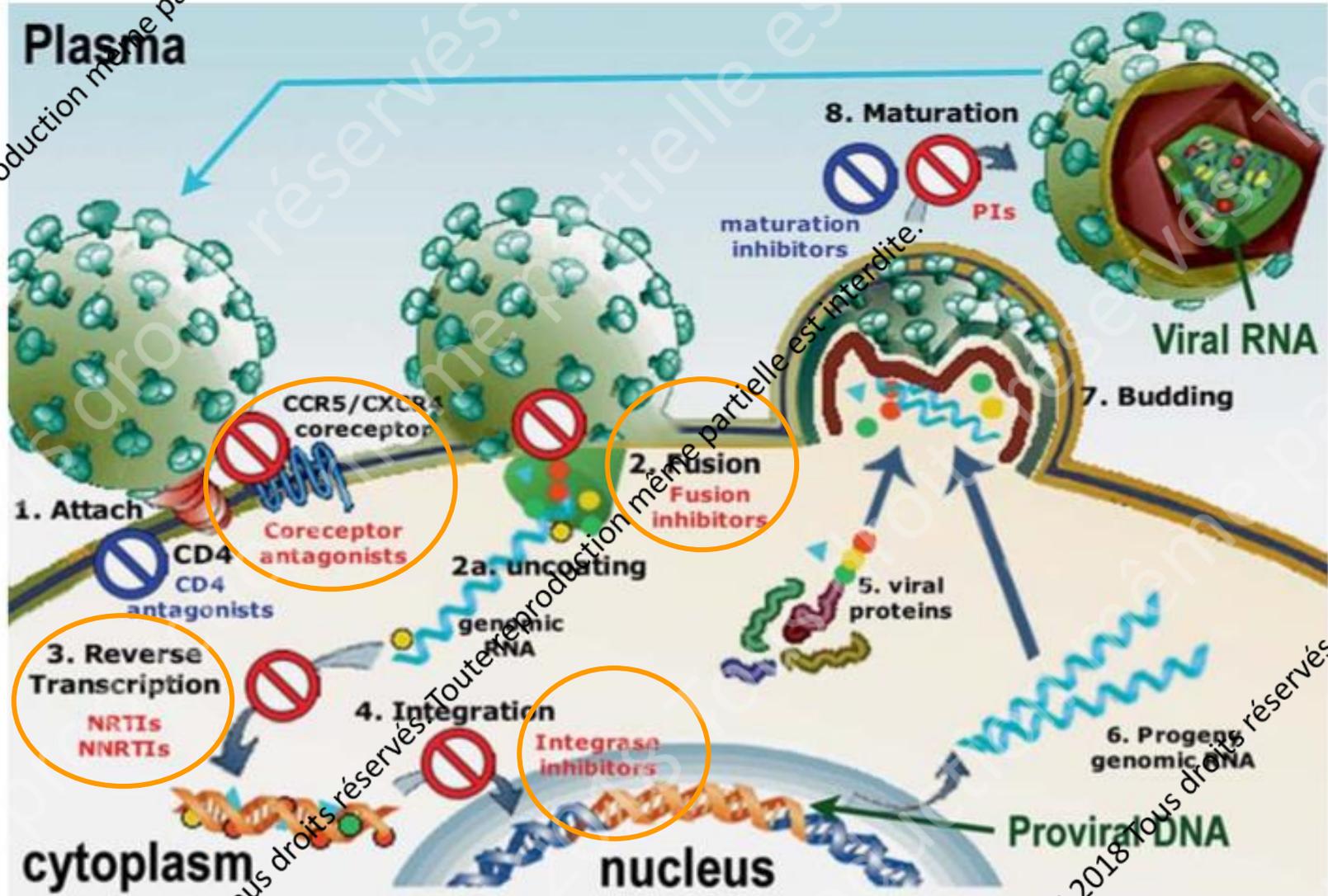
Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

Pourquoi est-il plus compliqué d'établir des relations PK-PD et de définir des paramètres prédictifs du succès avec les ARVs?

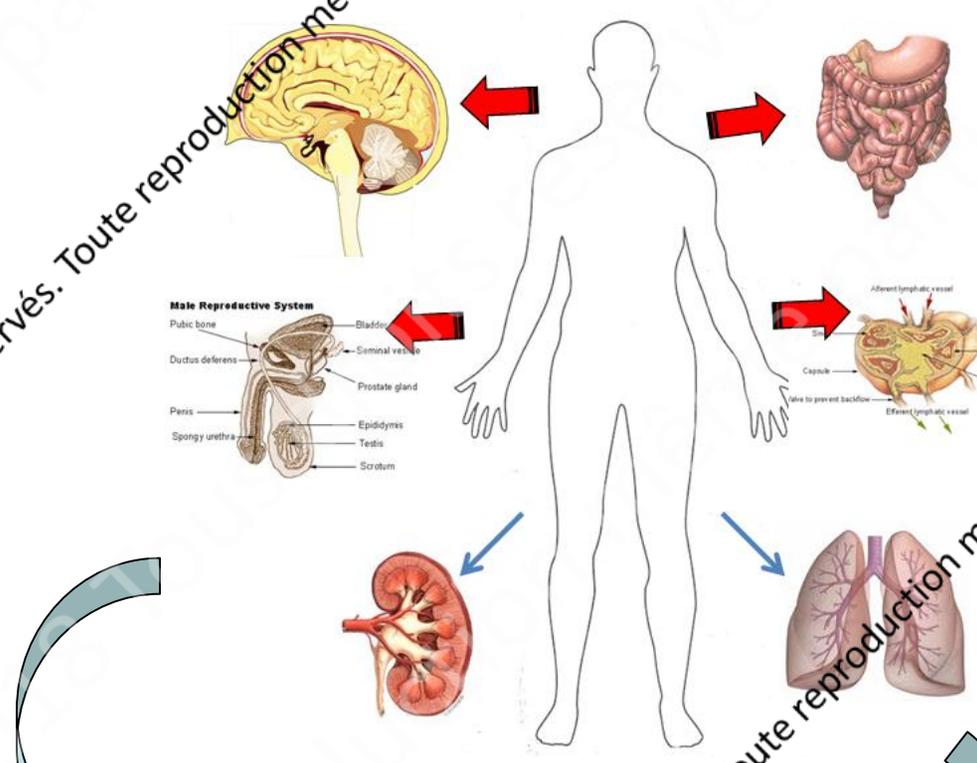
- ❑ Alors que le mécanisme d'action des diverses molécules sont bien connus, les études pré-cliniques ou cliniques spécifiquement "designées" pour cet objectif, restent rares et leurs **résultats, souvent contradictoires**.
- ❑ Le VIH, cible virale du traitement, a un développement intracellulaire stricte et peut se répliquer dans des **"sites sanctuaires" au sein de divers "réservoirs"** de l'organisme.
- ❑ Les relations pharmacocinétiques entre le sang et ces tissus ne sont pas toujours faciles à établir, eu égard à la **variabilité de la pharmacocinétique et à celle de la sensibilité des virus (génom viral)**.
- ❑ Chaque famille d'ARV a des spécificités non extrapolables aux autres et, de plus, des nuances pharmacologiques peuvent apparaître au sein d'une même famille.
- ❑ Des performances significativement améliorées avec les molécules récentes. Ces nouveaux ARVs, plus puissants et mieux tolérés restreignent la finesse de l'analyse pharmacodynamique.

Antirétroviraux et cycle cellulaire du VIH: de nombreux médicaments pour de nombreuses cibles



Les réservoirs cellulaires et tissulaires...

...où les virus se protègent des ARVs



Modalités d'accès
des ARVs dans ces
différents sites non
identiques

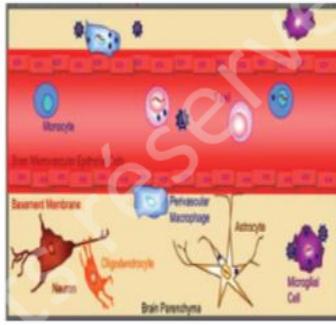
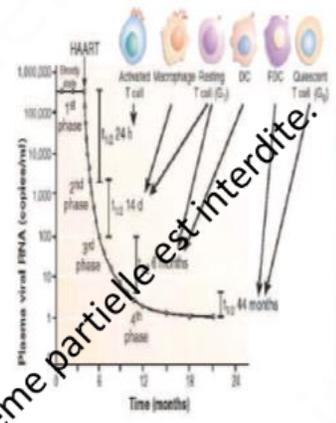


Figure 1.5: Left: The live span of the major cell types involved in HIV infection. Picture taken from [56]. Right: Cellular HIV-1 reservoirs in the CNS. Perivascular macrophages and microglia are the major HIV-1 producing cells in the CNS. HIV-1 infection of astrocytes is considered to be non-productive. Picture taken from [121].

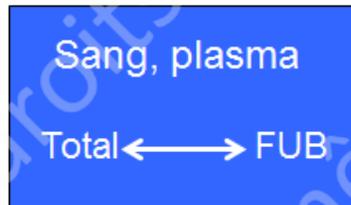
Une relation PK/PD spécifique
modulée pour chaque site?

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

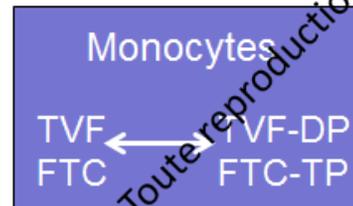
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Une cible "mouvante" dans des compartiments diversement protégés

Oral TDF ± FTC



Topical TVF



1. Multiples sub-compartiments tissulaires, répartition des ARVs non homogène?
2. Le VIH a lui-même une compartialisation spécifique au sein de divers cellules et tissus
3. Des cellules cibles potentielles circulent dans l'organisme et les tissus

Modified from Nichol, MR. & Kashuba, ADM. Clin Pharm Ther. 2010; 88(5)598

Taux d'infection en fonction de la concentration génitale de TDF

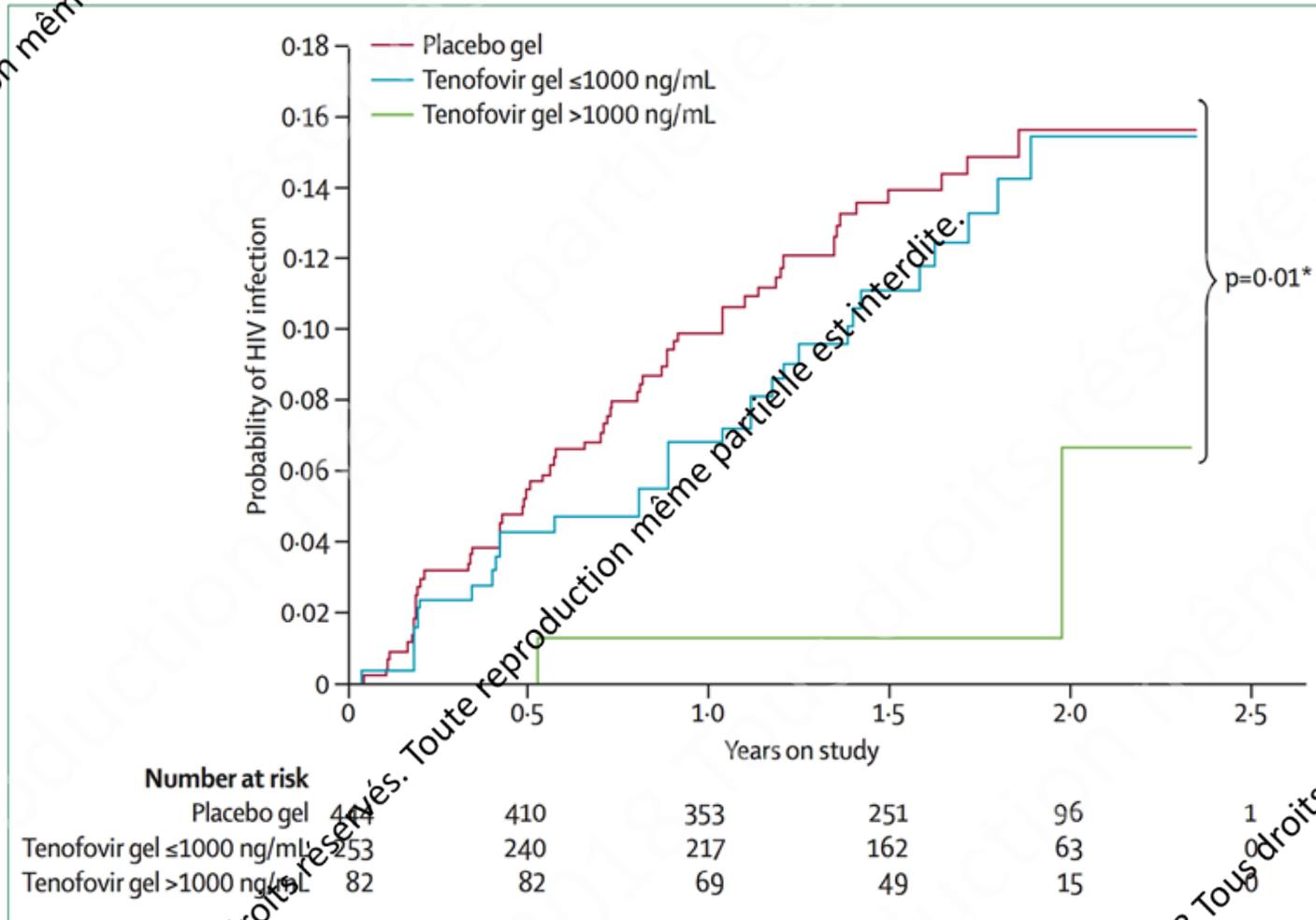
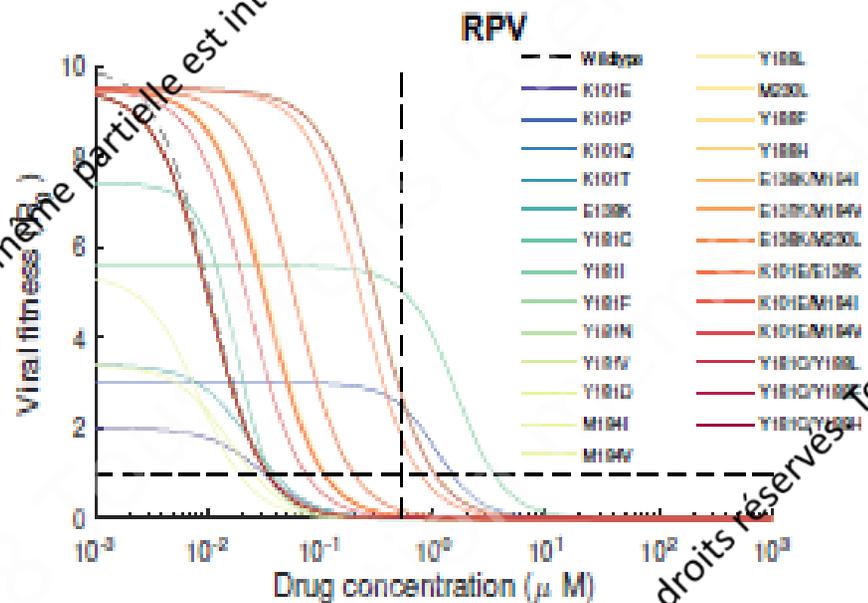
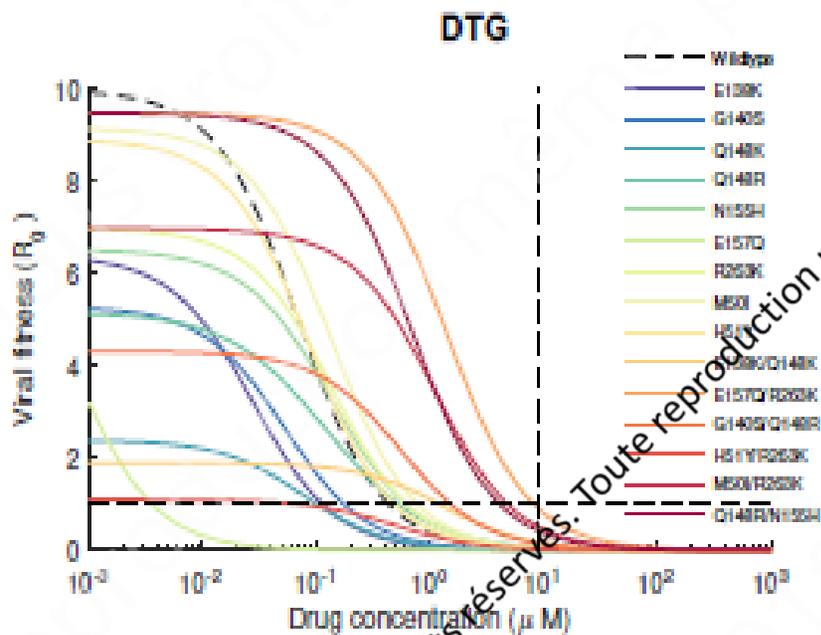


Figure: HIV infection rates in women in the CAPRISA 004 trial³

Abdool Karim, SS et al. The Lancet (2011) 378:279

Une dose-dépendance démontrée *ex-vivo*

Pharmacodynamics: Dose-dependent relative reduction in viral fitness was taken from *ex vivo* assays for mutant and wild-type strains (e.g. [6,7]).

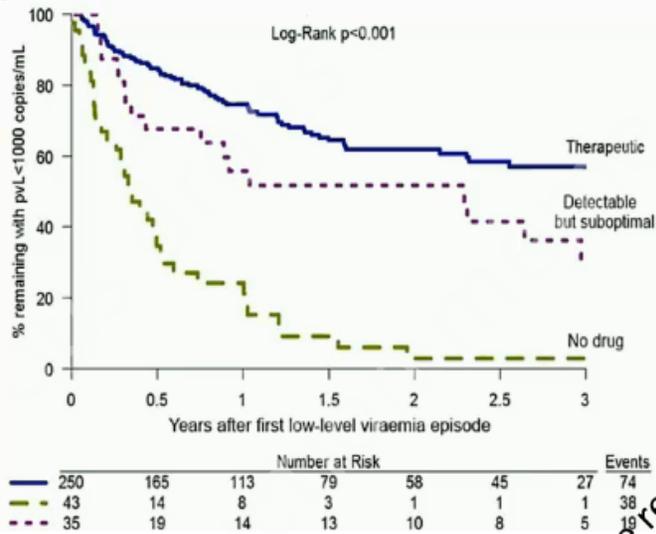


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

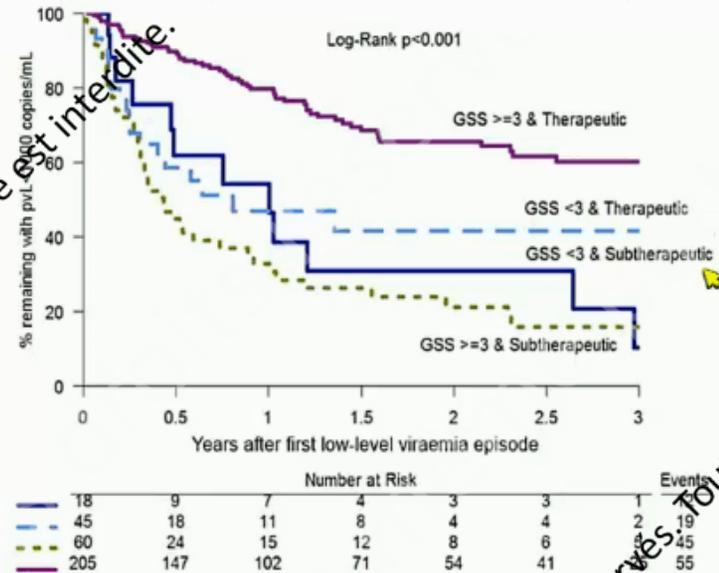
Une relation dose-effet chez l'homme plus que probable: La sous-exposition aux ARVs s'accompagne de virémie résiduelle et d'échec thérapeutique

Many patients have no detectable drug level at all at time of low level viremia



patients with 3 or more active drugs & therapeutic drug levels do the best, have the lowest failure rates along with low-level viremia, and patients with <3 active drugs & sub therapeutic drug levels do the worst

Drug levels together with Resistance data have the strongest association with failure



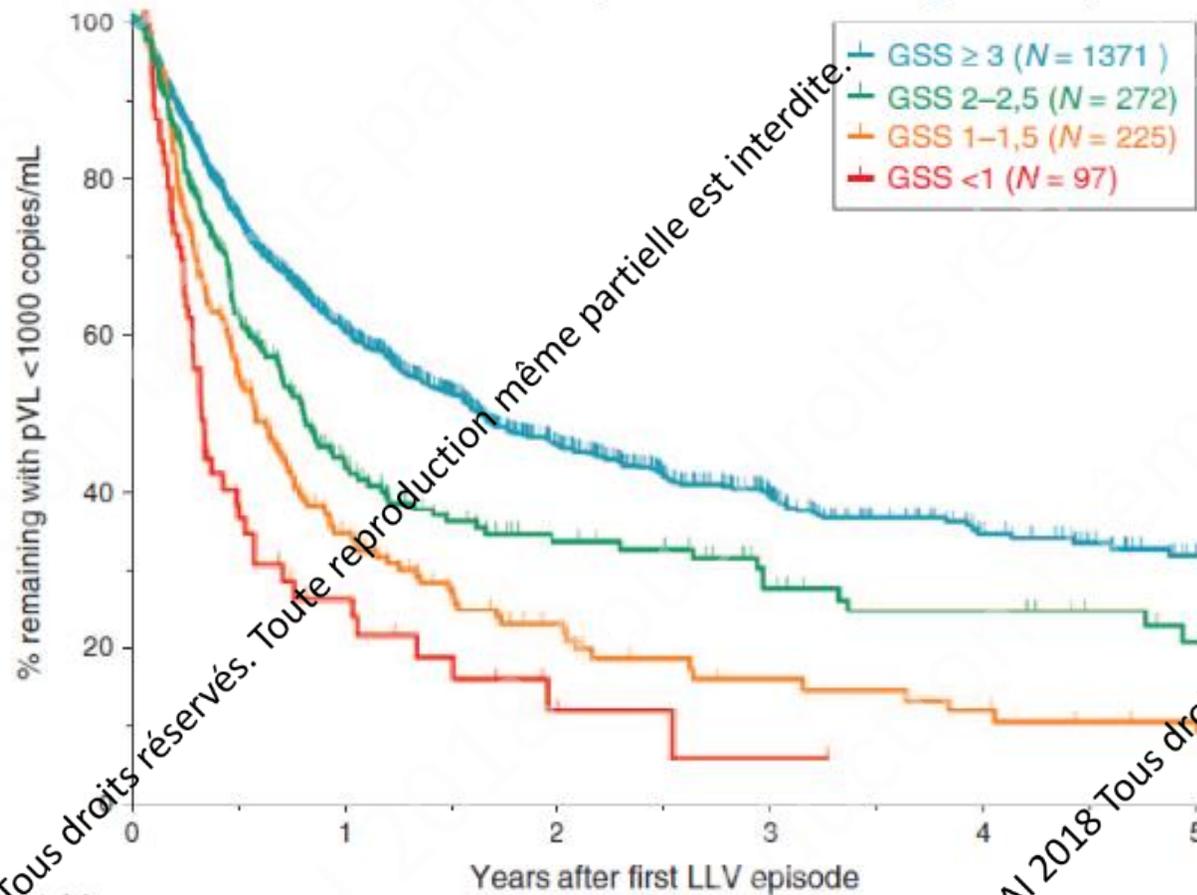
➤ Les concentrations d'ARVs rapportées au niveau de sensibilité du virus **prédissent le risque d'échec**

➤ L'existence d'un **sous dosage significatif et continu** permet le maintien d'une **virémie résiduelle**

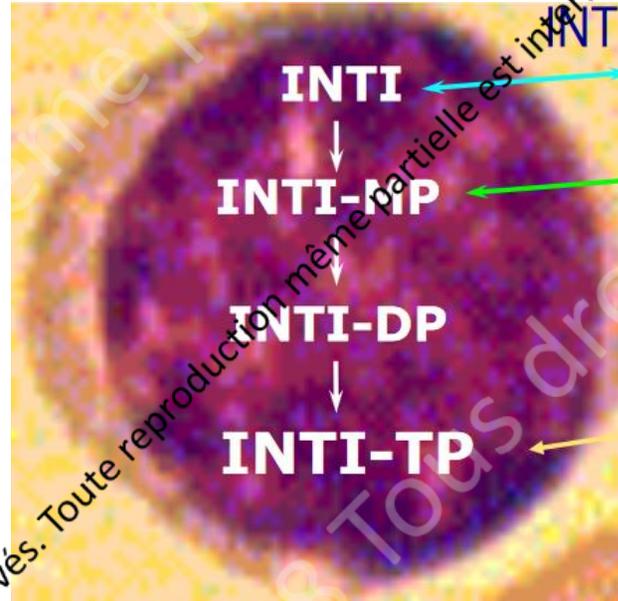
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Une efficacité étroitement liée aux molécules restant actives dans une association d'ARVs donc dépendantes du nombre et de la nature des mutations dans le génome viral



Les Inhibiteurs nucléosi(t)idiques de la Transcriptase Inverse du VIH



Généralités sur la relation PK/PD des INTIs

Les INTIs nécessitent une tri- ou une bi-phosphorylation intracellulaire pour être activés.

- Elle est dépendante de la fonctionnalité d'enzymes intracellulaires et du pool de nucléotides intracellulaires.
- Le dosage des formes tri-phosphates est excessivement difficile car leur concentration est très faible et très labile.
- C'est avec **ces métabolites actifs que les études de relation PK-PD devraient être faites** mais elles sont quasiment inexistantes.

- ❑ L'absence de corrélation entre les *formes phosphorylées intracellulaires* et le nucléoside présent dans le plasma semble indiquer que toute tentative **de prédiction d'effets** à partir de mesures de concentrations plasmatiques reste **aléatoire**.
- ❑ Cependant, l'existence d'une étroite corrélation entre *l'AUC au premier jour de traitement à l'AZT et la diminution de l'antigénémie p24* ($p < 0,0014$) avait été démontrée, chez 40 patients issus de l'essai ANRS 01,
- ❑ Il est difficile, **au regard des résultats contradictoires** observés dans la littérature, de corréler le taux de nucléoside triphosphate à la réponse virologique ou toxique.

INTIs-TP ↔ ? réponse virologique et/ou toxique

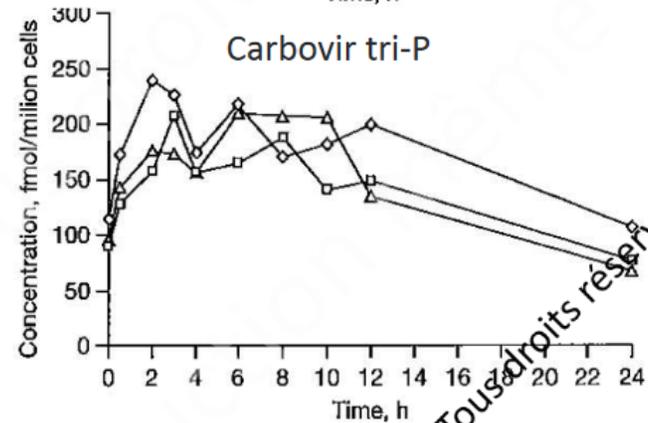
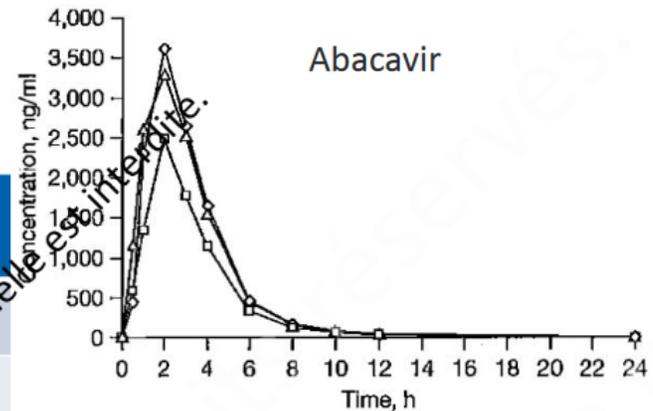
- ❑ **Concept de « résistance cellulaire »** : la phosphorylation des nucléosides **est-elle atténuée** lors d'un traitement au long cours et, si oui, cette diminution concerne-t-elle tous les nucléosides ? La réponse n'est pas claire du fait de la **grande variabilité interindividuelle de la phosphorylation** et de la **difficulté de mise en œuvre des dosages des formes triphosphorylées installés** et dont les concentrations *in vivo* sont très faibles.

C'est la pharmacocinétique cellulaire de la forme active qui devrait être prise en compte pour l'efficacité/toxicité

Analogues nucléosidiques

	plasma	Forme -TP cellulaire
lamivudine	3h	~20h
emtricitabine	10h	~30h
abacavir	3h	20h
tenofovir	15h	> 100h

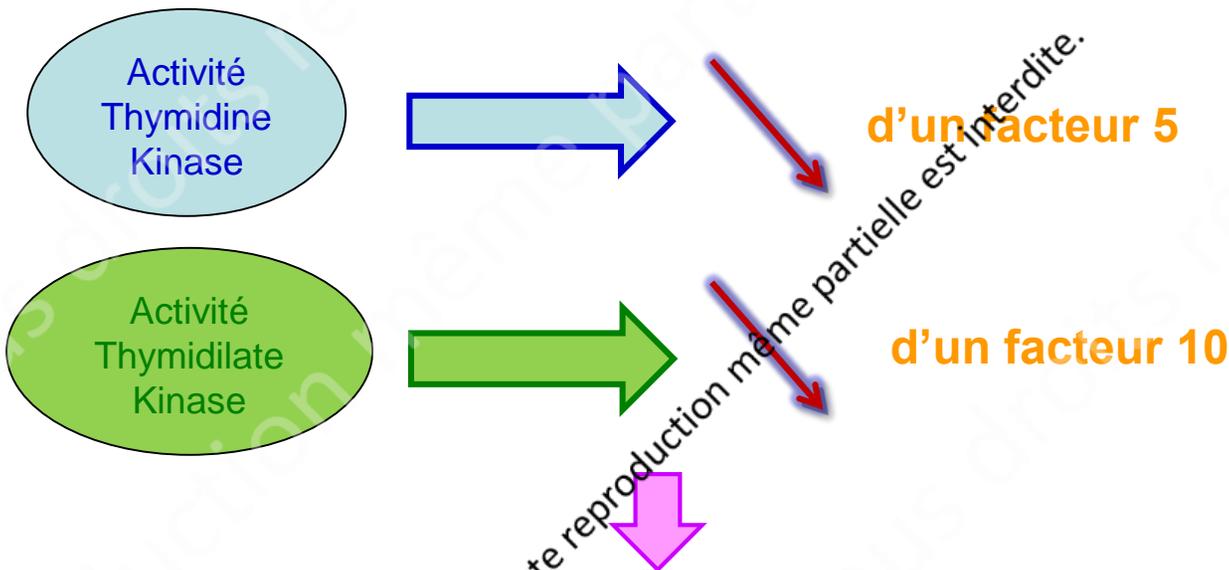
=> 1 prise par jour



Jackson A et al., Antivir Ther 2012

☐ Exemples avec l'AZT:

- En cours de traitement on observe une diminution de l'activité de la thymidine kinase 1 d'un facteur 10 de celle de la thymidylate kinase (étape limitante de la phosphorylation de l'AZT).



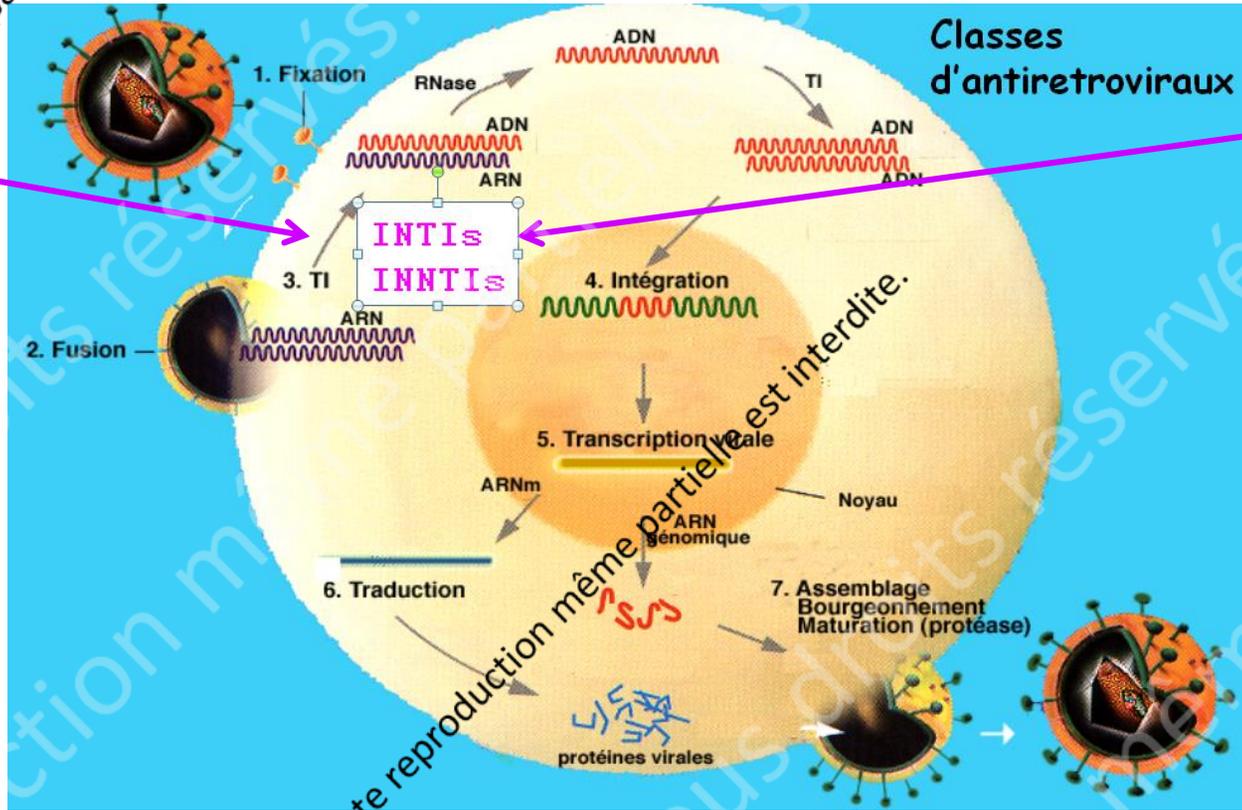
Augmentation très significative de l'AUC –MP

- Mise en évidence un taux de triphosphates 2,3 fois supérieur chez la femme, ce qui pourrait expliquer dans ce cas la survenue plus fréquente d'effets secondaires et une réponse virologique 2 fois plus rapide. (Anderson et al, 2004)

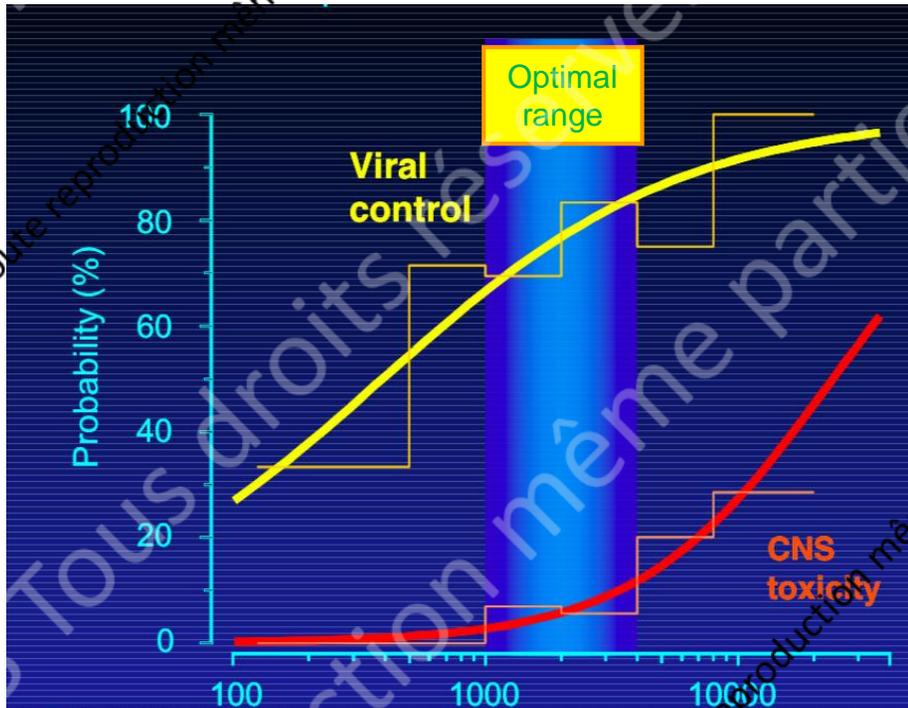
Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

Efavirenz
Névirapine

Etravirine
Ralpivirine



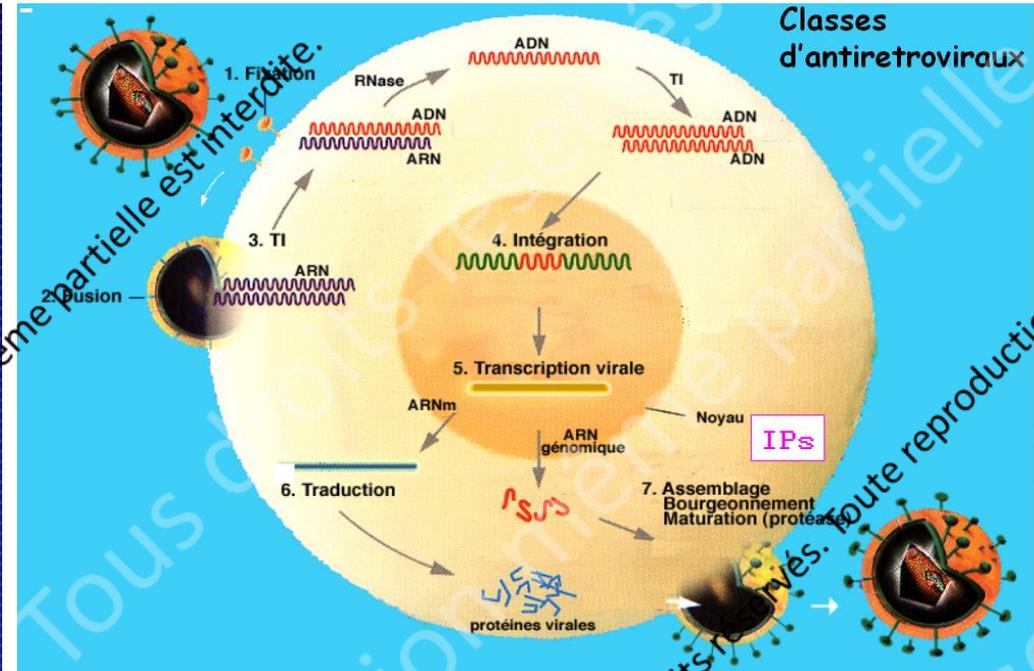
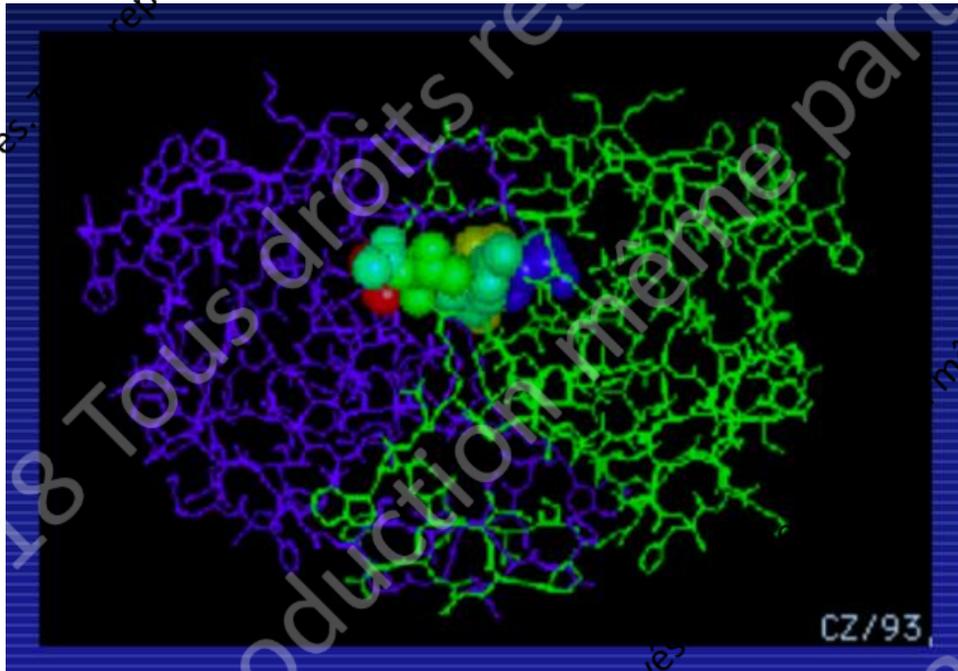
Relation concentration/effet/toxicité définie et validée



	Number of Patients (%)		
	$C_{24} < 3.5 \mu\text{M}$	$C_{24} \geq 3.5 \mu\text{M}$	Total
Failure	17 (63%)	20 (21%)	37 (30%)
Non-Failure	10 (37%)	77 (79%)	87 (70%)
Total	27	97	124

These data show that treatment failure was three times as frequent (63% versus 21%) when EFV $C_{24} < 3.5 \mu\text{M}$

Les Inhibiteurs de la Protéase du VIH

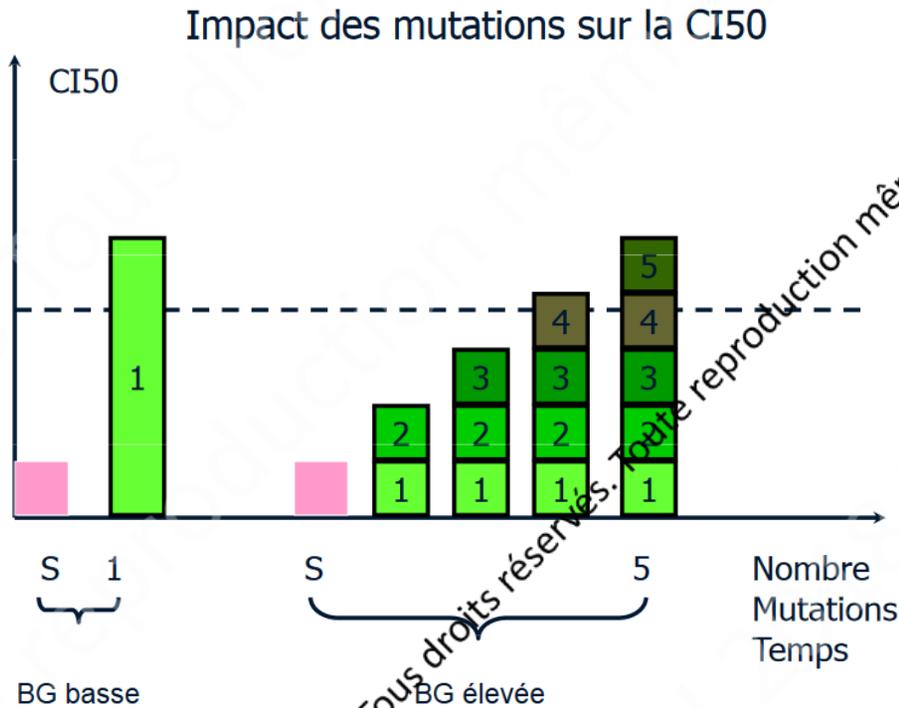


Une relation concentration effet/toxicité a été décrite, surtout
avec les molécules les plus anciennes

Quotient inhibiteur virtuel (vIQ):

Quotient inhibiteur virtuel (vIQ):

Il est calculé, sauf exception, en divisant la concentration minimale de l'inhibiteur de la protéase par l'IC50 ou l'EC50 ajustés à la liaison protéique, multipliée par l'index de résistance, soit le multiple de l'augmentation de l'IC50 ("fold-change" de l'IC50), selon le phénotype virtuel.



$$vIQ = \frac{C_{min}}{VP \times IC_{50 \text{ wt-HIV}}}$$

Measured, Extrapolated, Bayesian

Genotype with virtual Phenotype

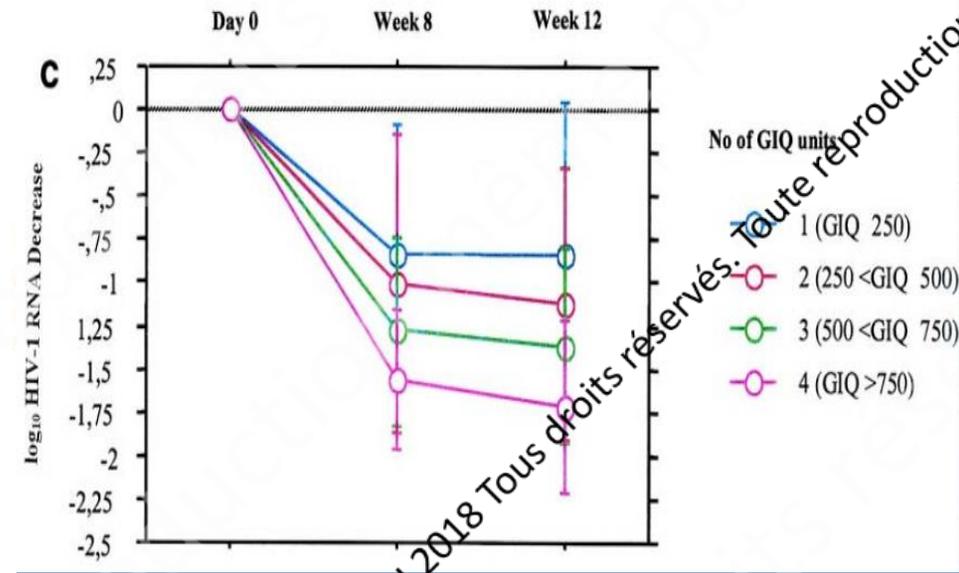
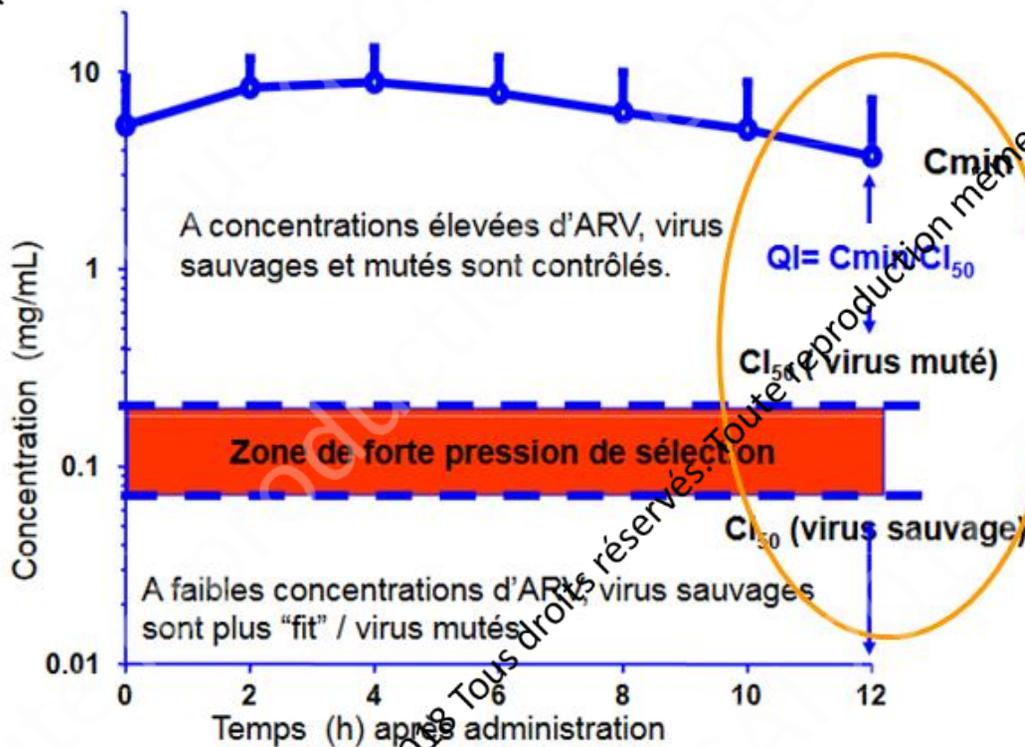
Serum adjustment, Protein adjustment, Cell adjustment, Drug transporters

Le quotient inhibiteur génotypique (GIQ):

Paramètre pharmacocinétique / pharmacodynamique utilisé pour l'interprétation des concentrations de certains inhibiteurs de la protéase lorsque le gène de la protéase du virus présente des mutations. Le GIQ est calculé en divisant la concentration minimale de l'inhibiteur de la protéase par le nombre cumulatif de mutations de la protéase présentes et significatives selon l'étude clinique ayant permis de déterminer la valeur cible du GIQ de l'antirétroviral en question.

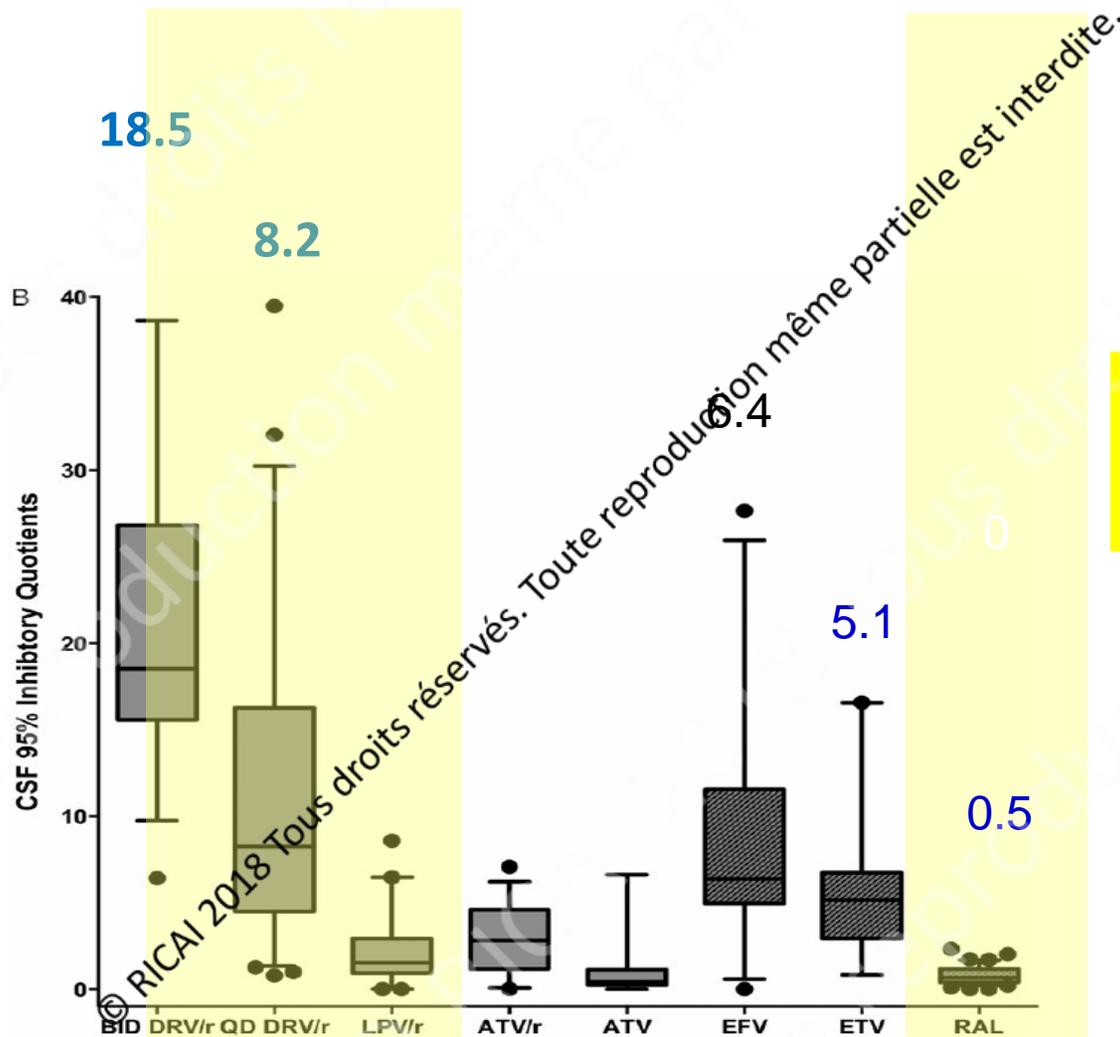
$$GIQ = \frac{C_{trough}}{\text{Number of PI mutations}}$$

Barrière pharmacologique à la résistance: le QI comme marqueur



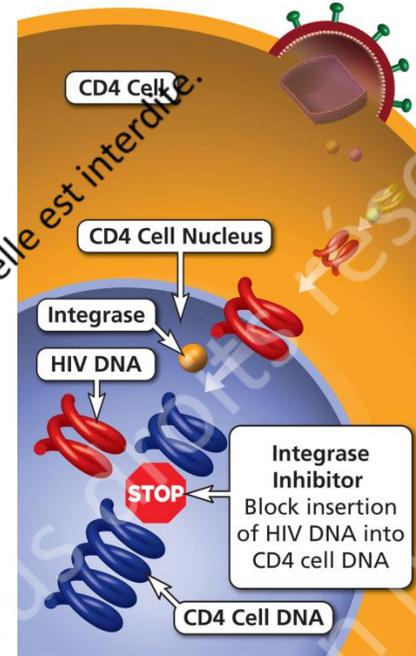
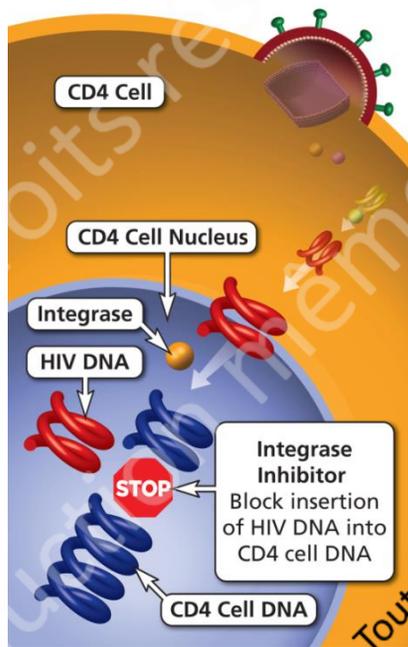
CSF inhibitory quotients of various antiretroviral drugs

Inhibitory quotient (IQ95) = $\frac{\text{CSF drug concentration}}{\text{IC95}}$



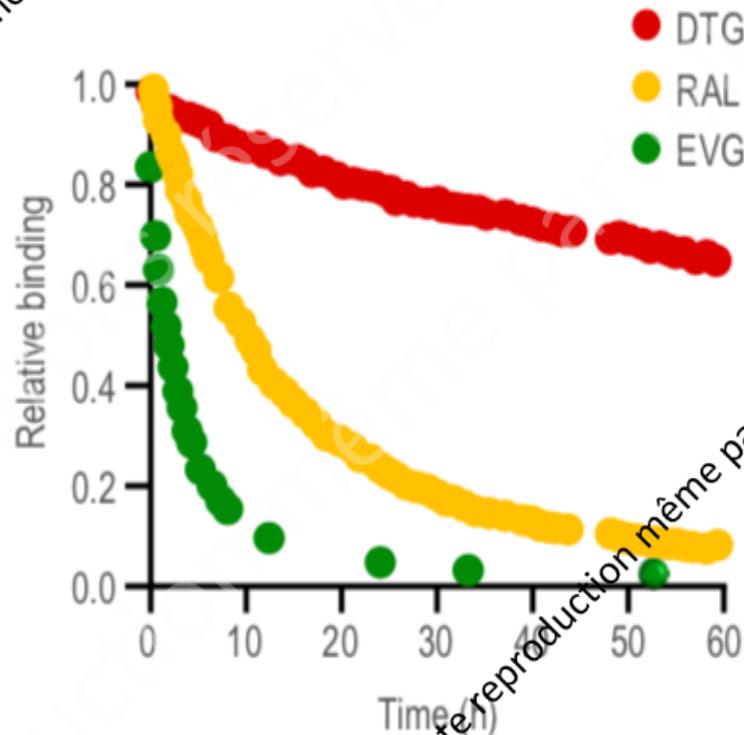
On considère l'exposition dans le LCR comme optimale si l'IQ95 >1 et la conc. des ARVs détectable et associée avec Une diminution du risque d'échappement.

Les Inhibiteurs (du transfert de brins) de l'intégrase du VIH



Raltégravir, Elvitégravir/r, Dolutegravir, Bictégravir...

L'affinité de l'INI pour celle-ci est un important paramètre pharmacodynamique



INI	k_{off} (s^{-1})	$t_{1/2}$ (h)
DTG	2.7×10^{-6}	71
RAL	22×10^{-6}	8.8
EVG	71×10^{-6}	2.7

- DTG dissociated more slowly from a WT INI-DNA complex at 37°C compared with RAL and EVG
- DTG dissociation was eight times longer than RAL and 26 times slower than EVG

k_{off} , dissociation rate; $t_{1/2h}$, half-life in hours

Adapted from Hightower KE, et al. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:4552-9

Courbe dose-effet de l'EVG

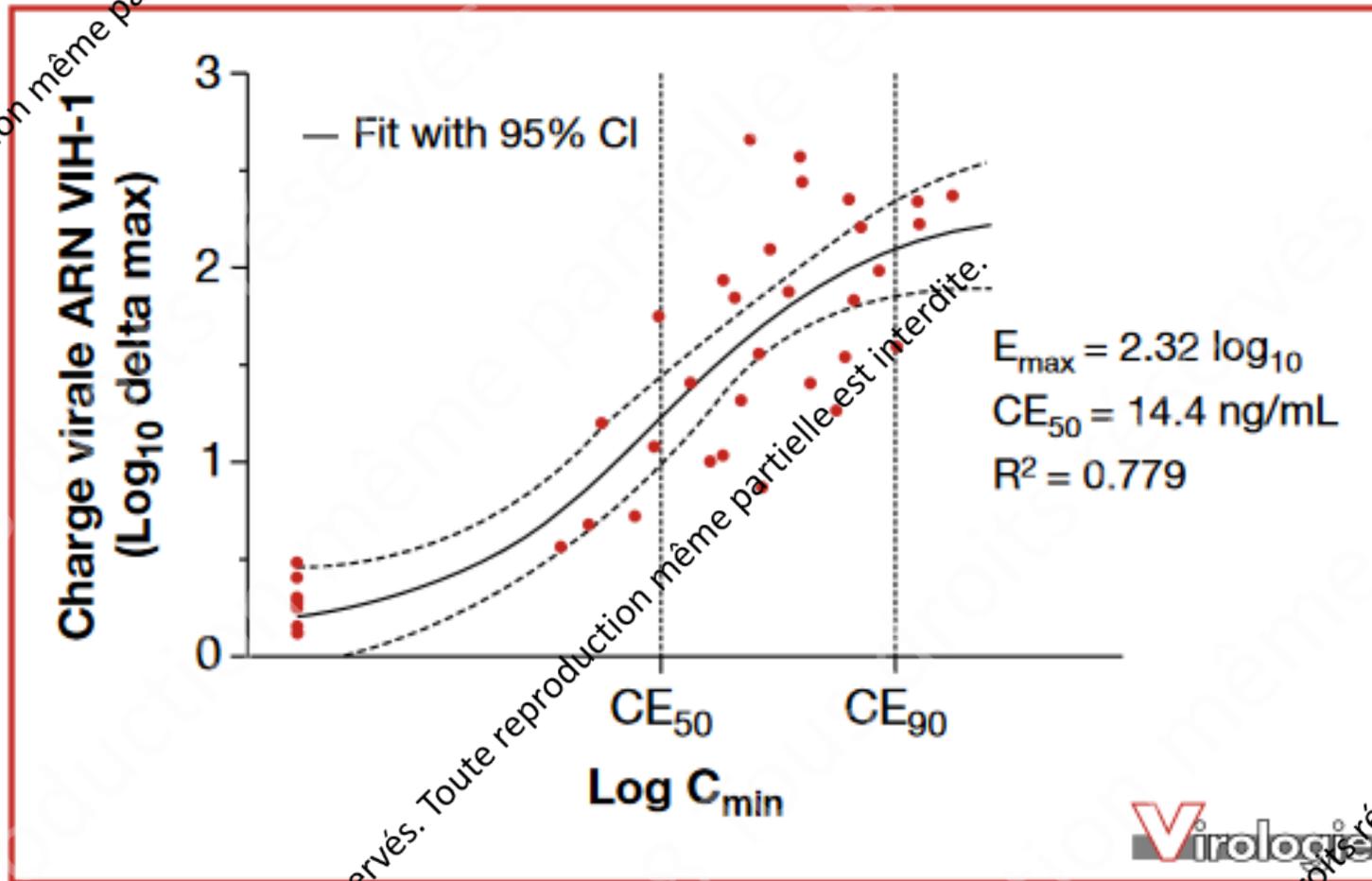
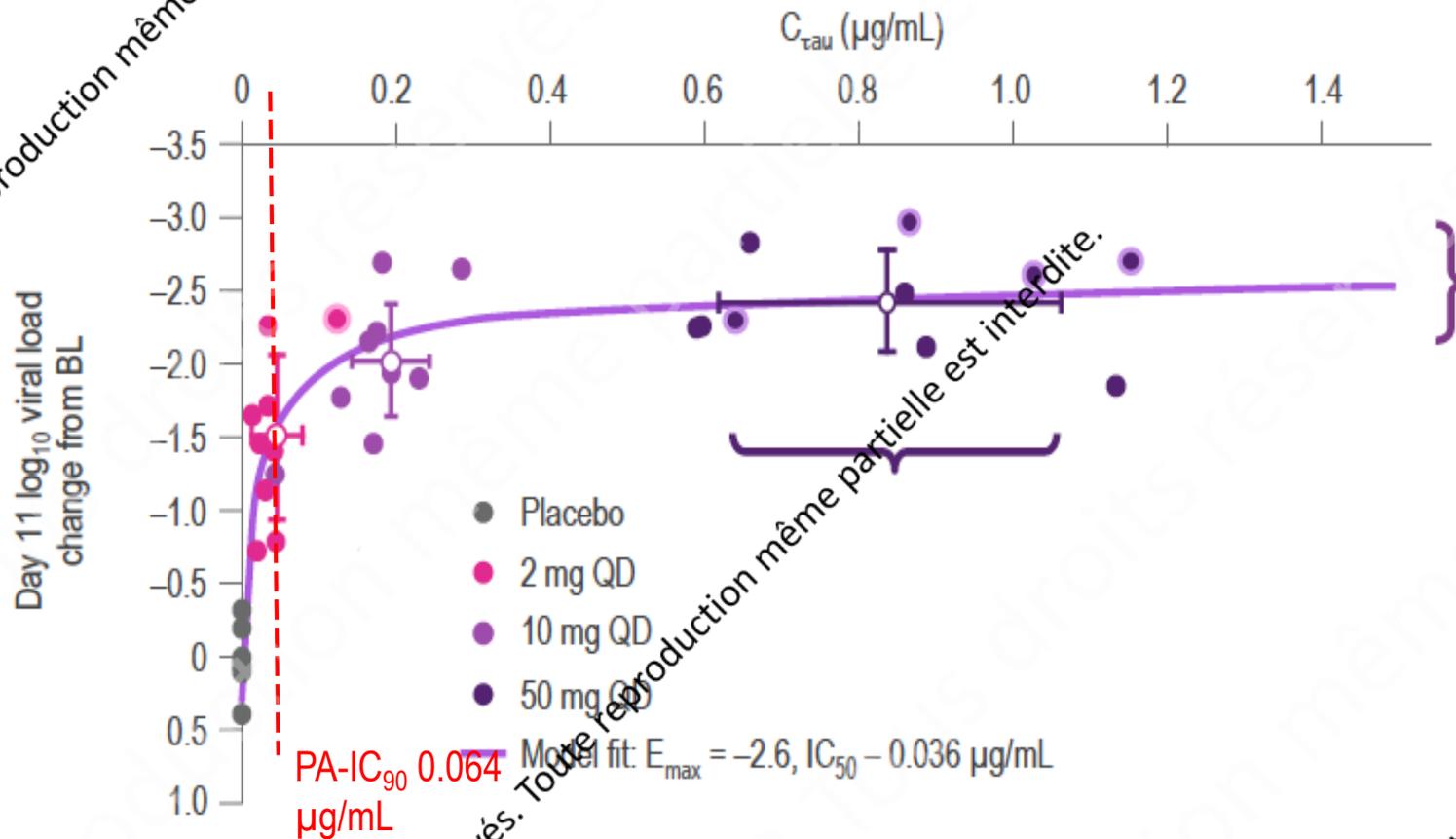


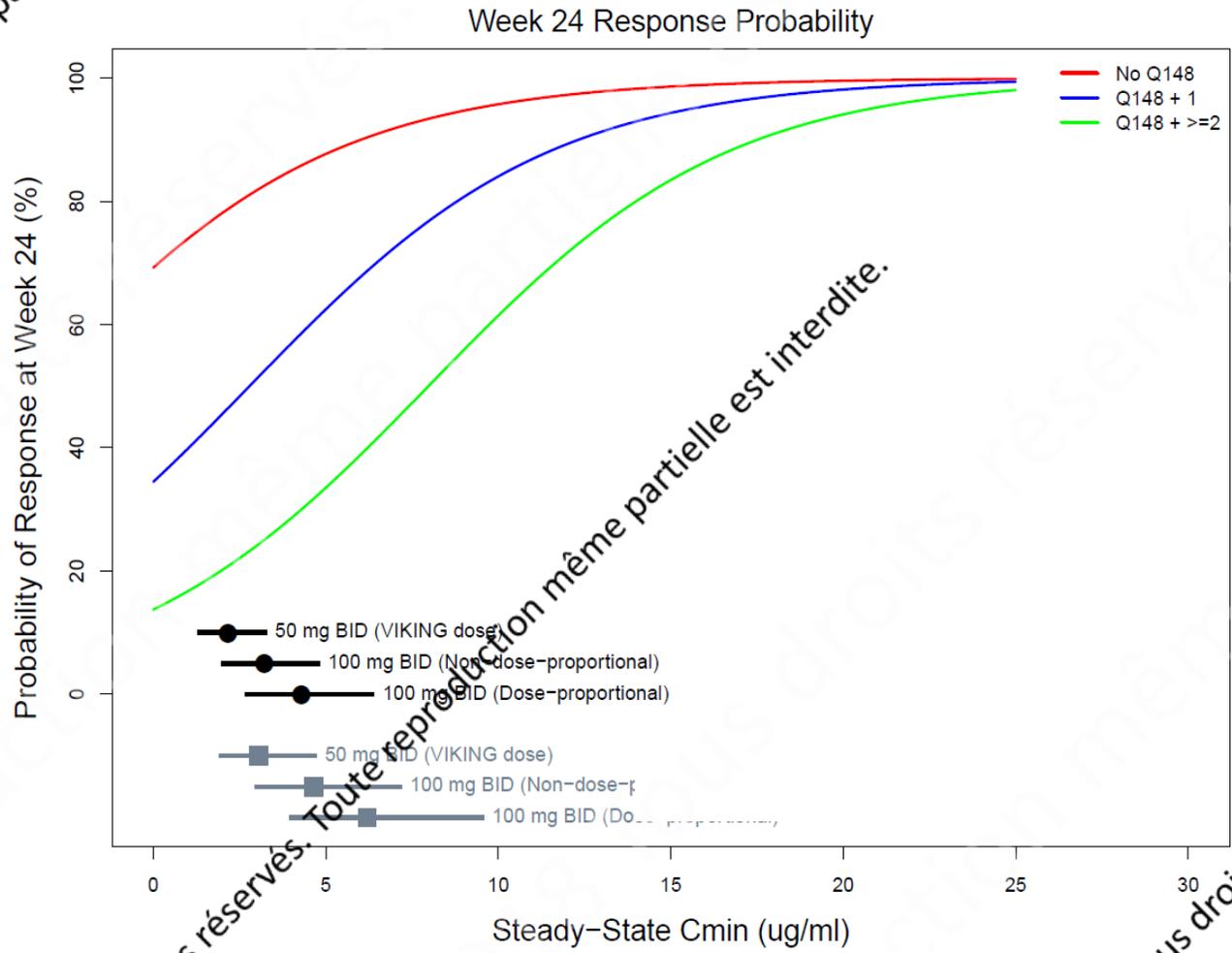
Figure 6. Relations pharmacocinétique-pharmacodynamique pour l'elvitegravir (adaptée de DeJesus *et al.* [11]).

Relation entre exposition au DTG et réponse virale (CV)



- Diminution de 2.0-3.0 log de la charge virale après 11 jours de monothérapie de DTG à 50 mg QD
- Quotient inhibiteur élevé : C_{τ} à 50 mg \gg $CI-AP_{90}$ de 0,064 $\mu\text{g/mL}$
- Faible variabilité inter-individuelle

C_{min} -Week 24 Response by Mutation Category

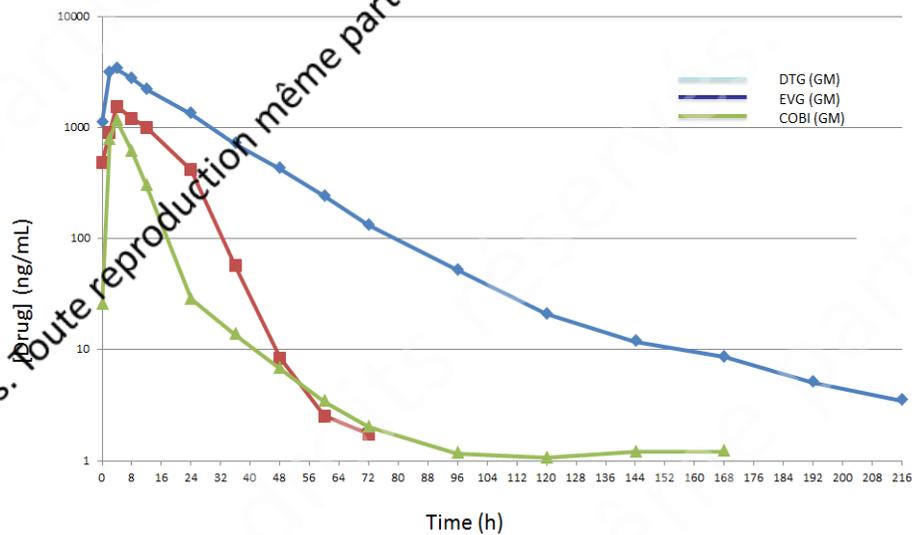


Les concentration ($C_{rés}$ ou C_{moy}) de **DTG** sont **predictives de la réponse à long-terme**. Les autres predicteurs sont: les nature des mutations, la CV et les CD4 à baseline.

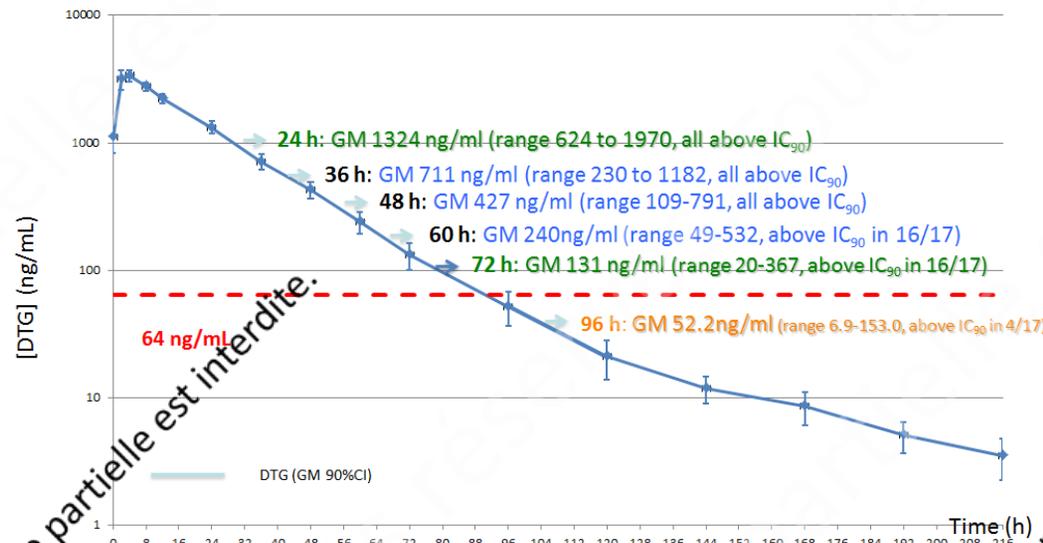
La notion de pardonance

Drug plasma concentrations up to 216h post dose

DTG plasma concentrations over time



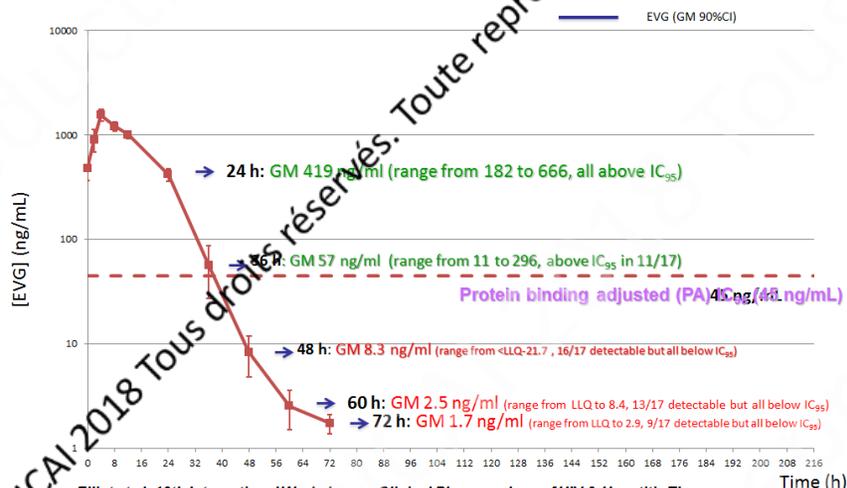
Elliot et al. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy. 26-28 May 2015; Washington DC, USA



Elliot et al. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy. 26-28 May 2015; Washington DC, USA

Post WK PK 2015- Nice 7/7/15

EVG plasma concentrations over time



Elliot et al. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy. 26-28 May 2015; Washington DC, USA

Post WK PK 2015- Nice 7/7/15

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction est interdite.

Conséquences

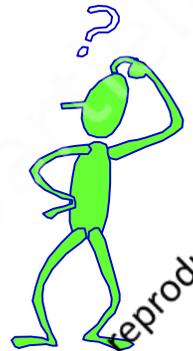
- Cette étude apporte des informations importantes sur la “pardonance” de 2 inhibiteurs d'intégrase
- La moyenne géométrique des concentrations était **> à la cible thérapeutique pendant 36 h avec le DTG (17/17 > IC₉₀) ou l'EVG (11/17 > IC₉₅)**, et jusqu'à **72 h (16/17 > IC₉₀) avec le DTG**
- La concentration de **DTG était toujours détectable à 216 h (16/17) et à 72hrs pour l'EVG (9/17)**.
- Ces éléments aident à prévoir l'impact potentiel d'un oubli de prise ou d'un arrêt de traitement. **Le rôle de la t_{1/2} l'emporte sur l'aspect pharmacodynamique.**

Elliot et al. 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy
. 26-28 May 2015; Washington DC, USA

Des résultats cliniques qui posent des questions!



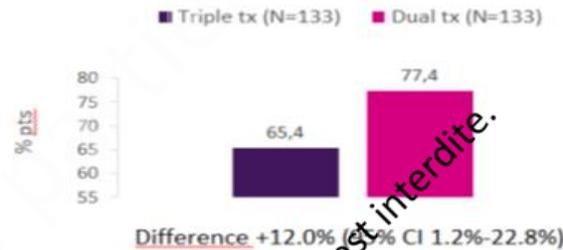
- **Dans certains cas d'allègement/ simplification**
- **Dans les (rares) cas de traitement intermittents**
- **Lors d'un changement de rythme d'administration et de dose totale avec un même ARV**



Efficacité à long terme après un switch de tri- vers bi-thérapie?

- Patients indétectables
- Tri = ATV/r 300/100+ 2NRTIs
- Bi = ATV/r 300/100 + 3TC

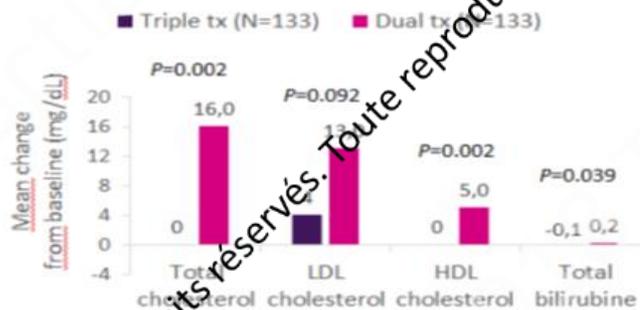
Free of tx failure* at 96 wk



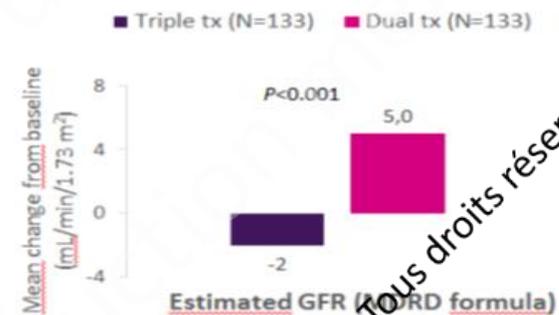
- Similar results in the PP population
- Trend of lower virological failure (as cause of tx failure) for dual vs triple tx: 1.5% vs 6.8% pts – P=0.06
- CD4 cell count: increase over 96 wk but no significant difference between groups

Safety

Evolution of lipid profile and bilirubine



Evolution of renal safety



8 renal colics occurred in triple tx and 2 in dual tx

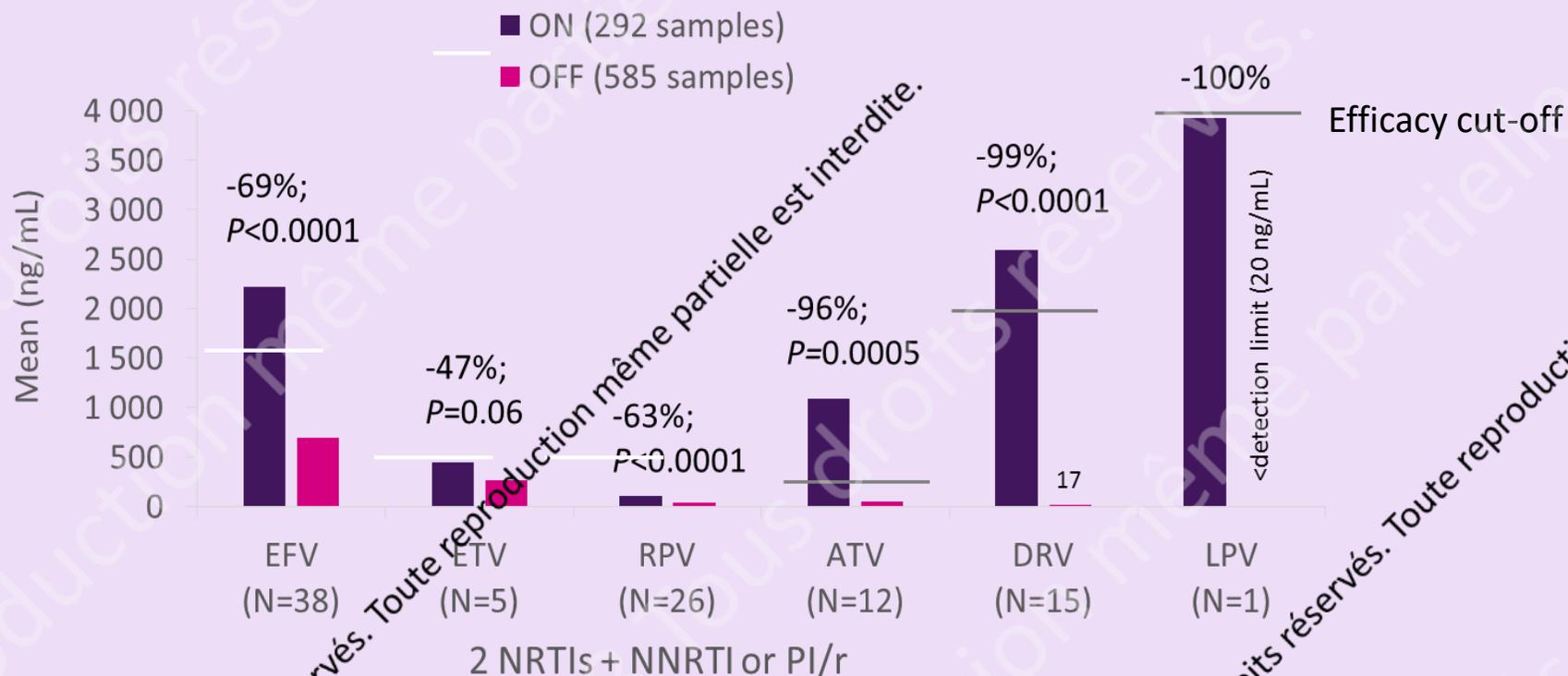
Chez des patients indétectables "switchés" (tri vers bi):

- A 96 semaines, la bi-thérapie apparaît comme non inférieure, voire supérieure en terme d'absence d'échecs thérapeutiques.
- De plus, la bithérapie améliorait la fonction rénale mais aggravait le profil lipidique.
- Que penser des relations concentration – effets/toxicité?

Des traitements intermittents envisageables?

Plasma concentrations over 48 wk with intermittent regimen

ON: 4 jours consécutifs sous TRT – OFF: 3 jours sans TRT



L'observance était excellente

- Questionnaire: 95-100% chez >90% pts
- MIMSCaps (N=26 pts): 100% dans le groupe on avec une médiane de 44 of 51 sem./patient

Résultats

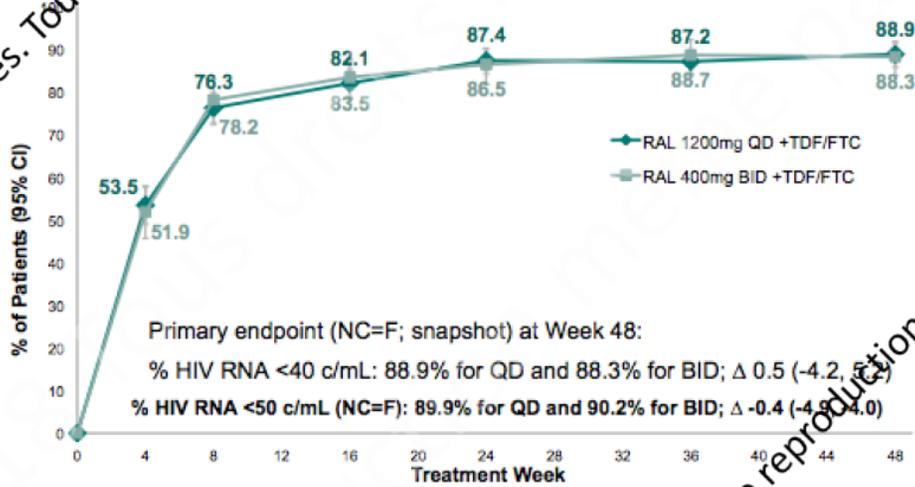
Dans cette étude sur des patients indétectables:

- Presque tous les patients prenant leur traitement 4 jours / semaine avaient toujours une charge virale < 50 cp/ml, sans apparition de résistance, à 48 semaines de traitement!
- Cela, malgré la présence de concentrations sub-inhibitrices d'ARVs (IPs et INNTIs) pendant les période off!
- **Quid de la relation PK/PD...?**

Peu d'impact de la dose d'INI: *Pas de relation dose effet ou puissance de l'ARV?*

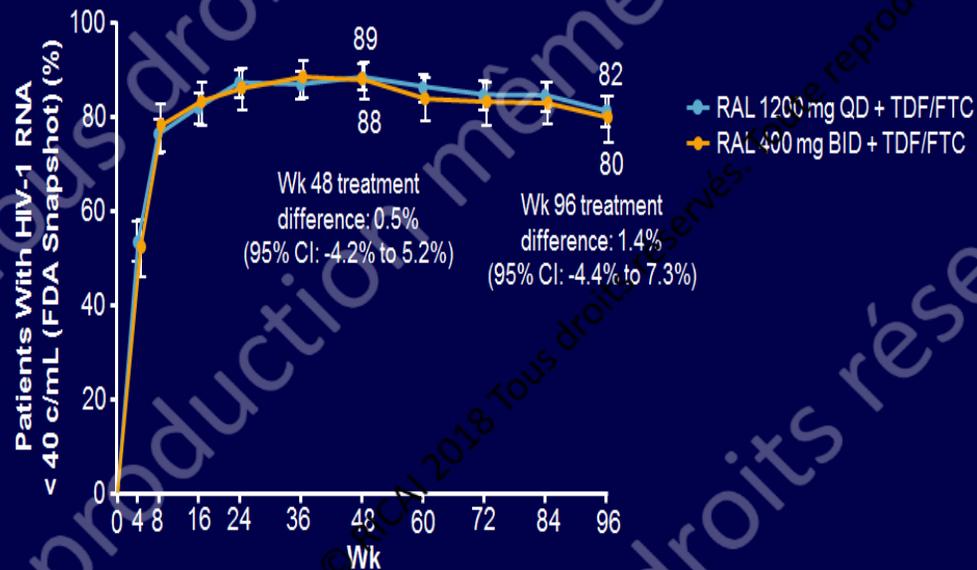
Raltegravir once daily
In treatment naïve patients

ONCEMRK: Efficacy HIV RNA <40 copies/mL (NC=F; snapshot)



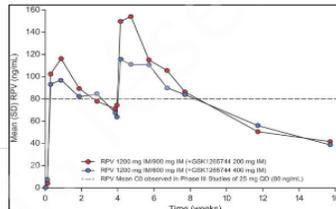
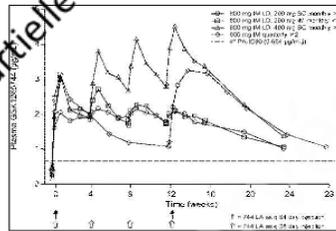
- For subgroup with BL HIV RNA >100,000 c/mL:
 % HIV RNA <40 c/mL (OF): 86.7% for QD and 83.8% for BID; Δ 2.9 (-6.5, 14.1)
- CD4 (cells/mm³) increase (OF): 232 for QD and 234 for BID; Δ 2 (-31, 27)

ONCEMRK: RAL 1200 mg QD vs 400 mg BID With TDF/FTC at 96 Wks

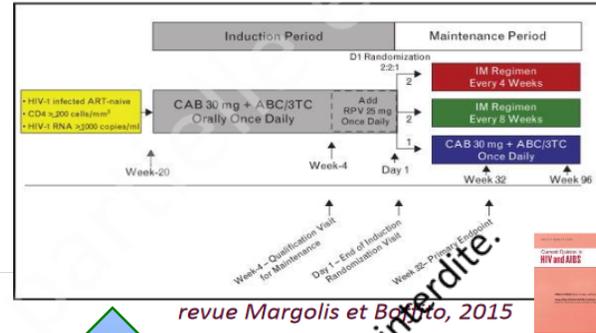


Formes injectables à longue durée d'action

Nanosuspensions : cabotegravir (II) et rilpivirine



Etude LATTE 2 en cours Injection 1/mois ou 1 tous les 2 mois vs voie orale



mensuelle, voire bimestrielle ou plus!

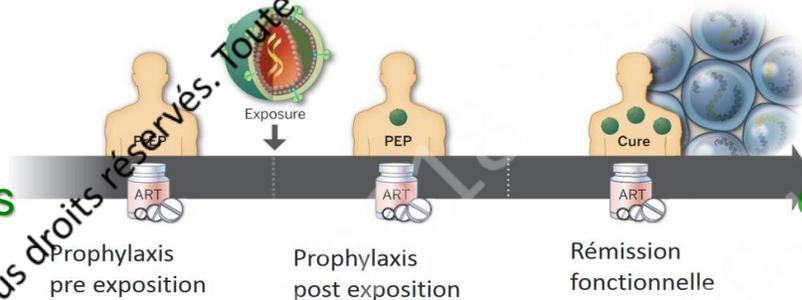
Une tolérance améliorée mais,

Quel place pour l'approche PK/PD dans le futur immédiat?

une population vieillissante et plus fragile

Traitement comme prévention

Les nouvelles modalités



de prophylaxie : TASP, PEP, Prep...



Une seule injection

De nouvelles galéniques forme LP, anneaux vaginaux

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

En résumé

- ▶ Des progrès très conséquents dans la connaissance du maniement des ARVs ont été réalisés en un temps record.
- ▶ Malheureusement les données PK/PD après études *in vitro*, *ex vivo* et clinique font toujours défaut.
- ▶ Les nouvelles formes galéniques à libération prolongée devraient encore améliorer l'observance et la prophylaxie.
- ▶ En attendant des molécules virulicides, l'augmentation remarquable de la puissance de nos ARVs, les nouvelles possibilités de prophylaxie devraient permettre de franchir une étape supplémentaire dans la lutte contre cette infection.