

# ACTUALITÉS et leurs CONSÉQUENCES PRATIQUES dans le VIH

ACP  
VIH  
20 ANS

Laho Business Center  
5-9, rue Van Gogh  
75012 Paris

28 | 2023  
NOVEMBRE

Avec le soutien institutionnel de



Sous la caution scientifique de



*ACP dans le VIH, Paris - le 28 novembre 2023*

# ***Actualités Pharmacologiques des ARV***



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

# Déclaration Publique d'intérêts pour 2023

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 bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, MSD, Takeda et ViiV Healthcare.

# Thèmes proposés *en pratique*

- Grossesse
- « Long Acting »
- « Drug Drug Interactions »
- « Therapeutic Drug Monitoring »

## Définitions des traitements antirétroviraux « *Long Acting* »

Le terme de « **Long Acting** » est communément attribué aux administrations d'antirétroviraux permettant **un intervalle entre 2 doses supérieur à 1 semaine pour la voie orale, supérieur à 1 mois pour la voie parentérale et supérieur à 6 mois pour les dispositifs implantables.**



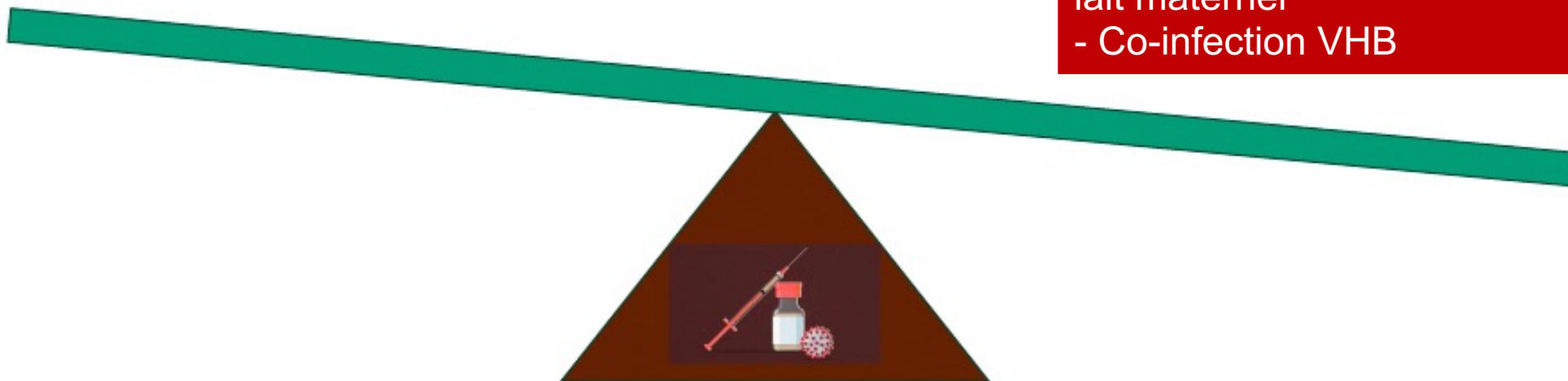
# Bénéfice/risque des ARV LA au cours de la grossesse

## Avantages :

- Idéal pour nausées et vomissements
- Meilleure observance thérapeutique y comprise en PP
- Confidentialité +++
- Réel bénéfice pdt cette période de vulnérabilité
- Association CAB/LEN active sur VIH1 & VIH2

## Risques potentiels :

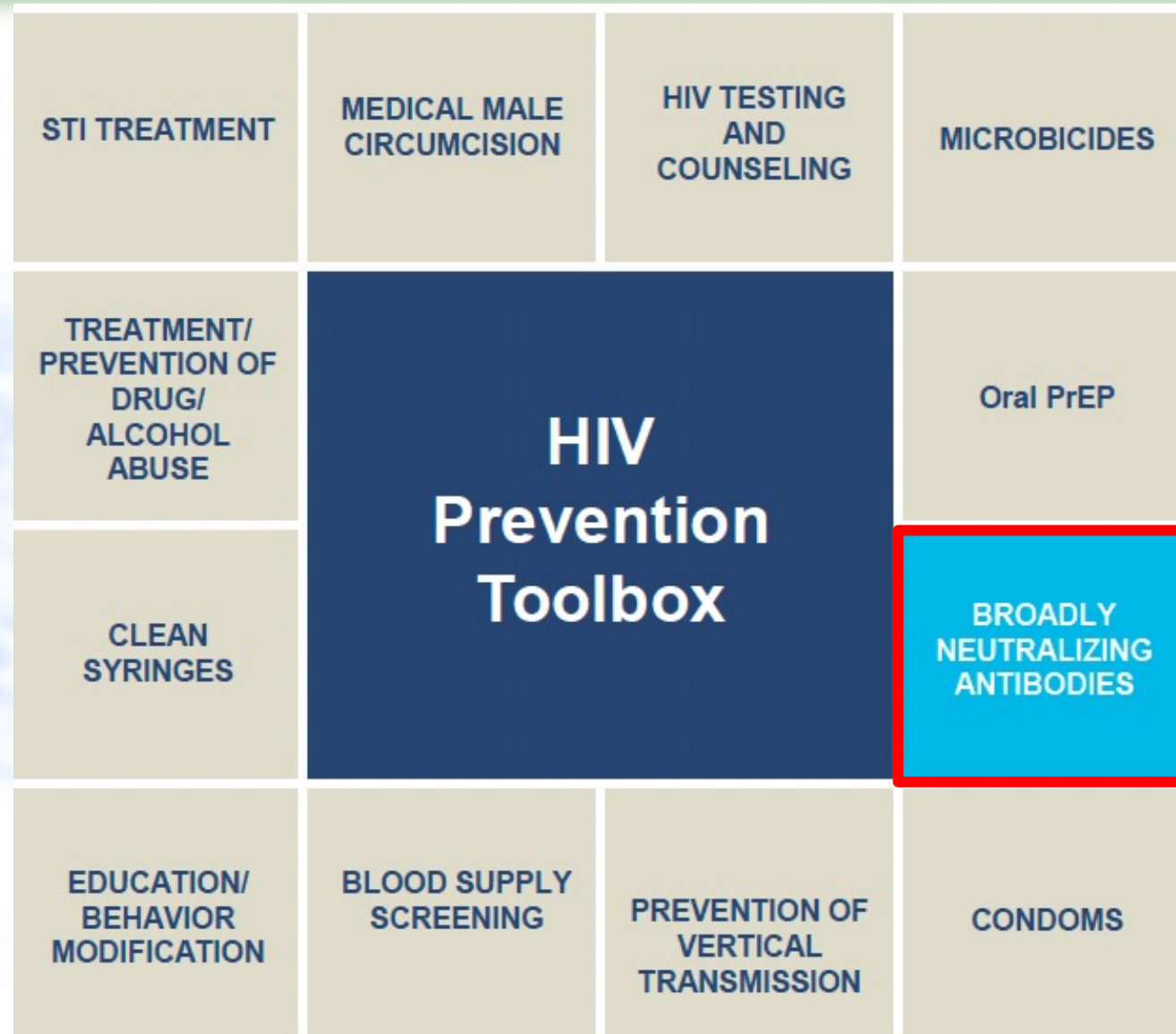
- Insuffisance des données de tolérance
- Baisse de l'exposition en fin de grossesse
- Transfer placentaire inconnu
- Absence de données de diffusion dans le lait maternel
- Co-infection VHB



# A single product or approach will not stop the pandemic...

## HIV An Unmet Need

Adolescent girls and young women in low-and middle-income countries, especially in sub-Saharan Africa remain disproportionately affected



# Données PK des nouveaux ARV pendant la grossesse et l'allaitement maternel



Lenacapavir

Islatravir  
MK-8527



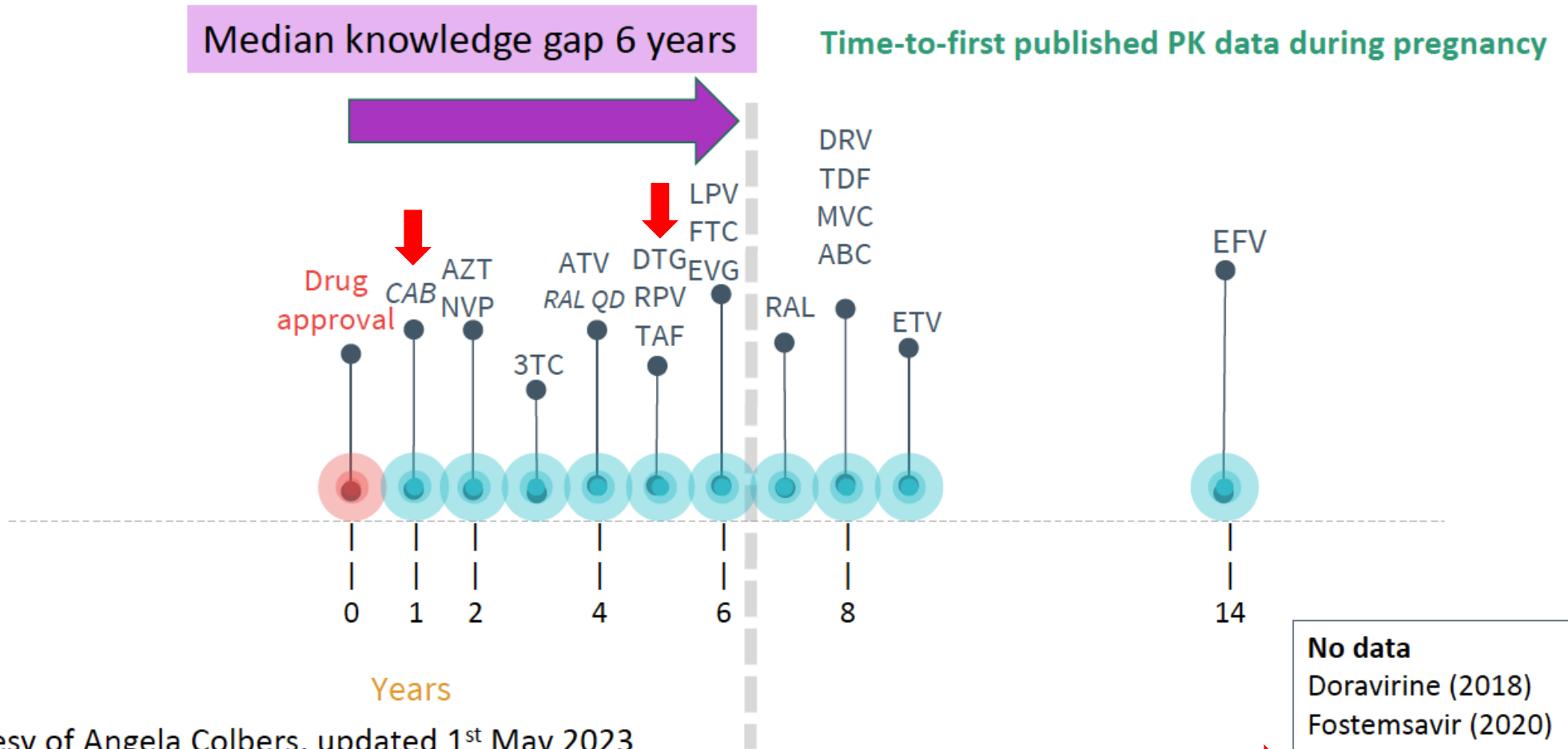
CAB + (RPV) LAI

Ibalizumab  
TAB & ZAB  
N6LS





# Délais entre AMM des ARV et données PK grossesse



**No data**  
 Doravirine (2018)  
 Fostemsavir (2020)  
 Ibalizumab (2018)  
 Lenacapavir (2022)

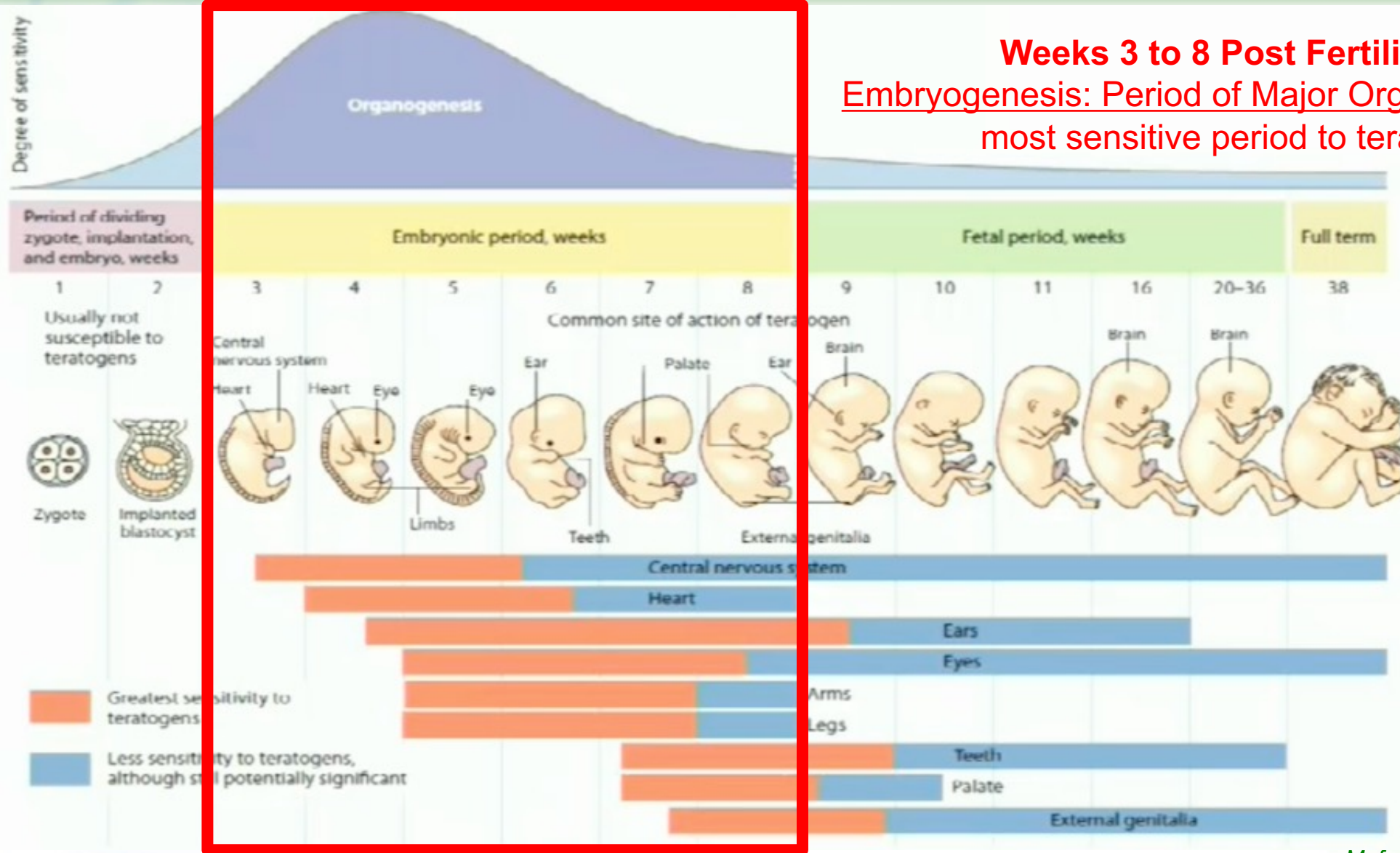
Original courtesy of Angela Colbers, updated 1<sup>st</sup> May 2023

Importance of Prospective Studies in Pregnant and Breastfeeding Women Living With Human Immunodeficiency Virus.

Colbers A, Mirochnick M, Schalkwijk S, Penazzato M, Townsend C, Burger D.

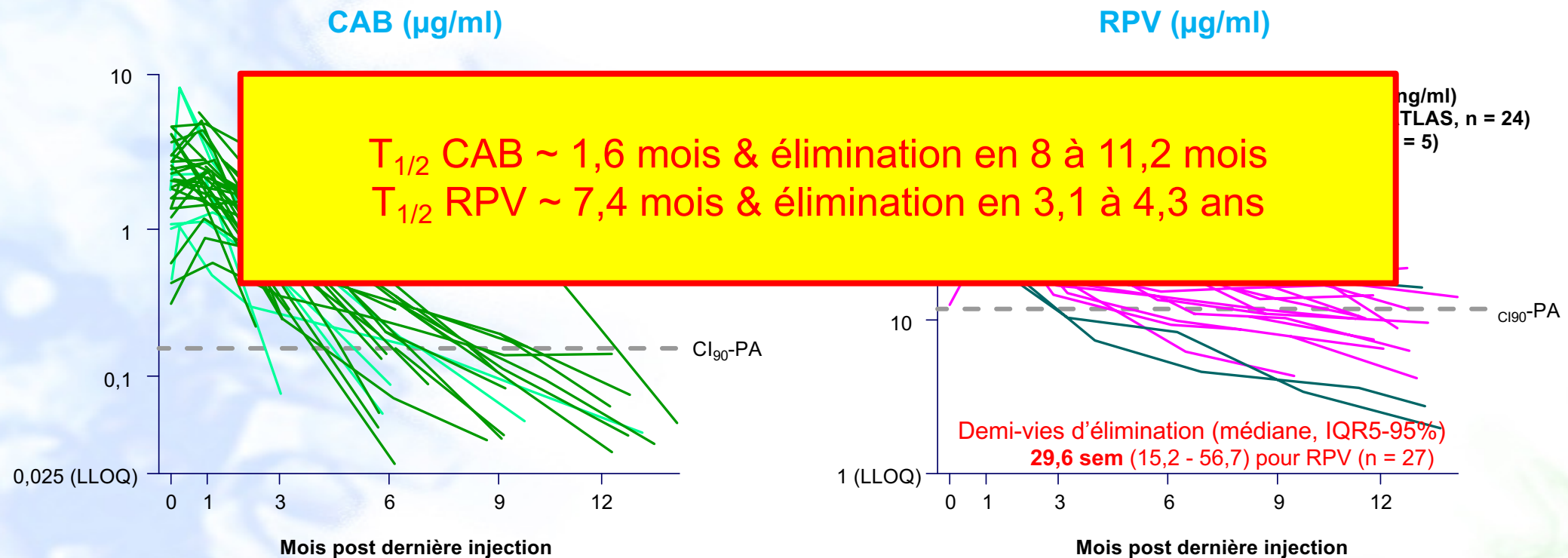
Clin Infect Dis. 2019 Sep 13;69(7):1254-1258. doi: 10.1093/cid/ciz121.

# PK des ARV LAI et risque foetal



# Cinétique d'élimination de CAB et RPV après interruption dans les essais LATTE-2 et ATLAS

## Profils PK plasma individuels de CAB & RPV après interruption de CARLA



Cl<sub>90</sub>-PA : Cl<sub>90</sub> ajustée sur la fixation protéique



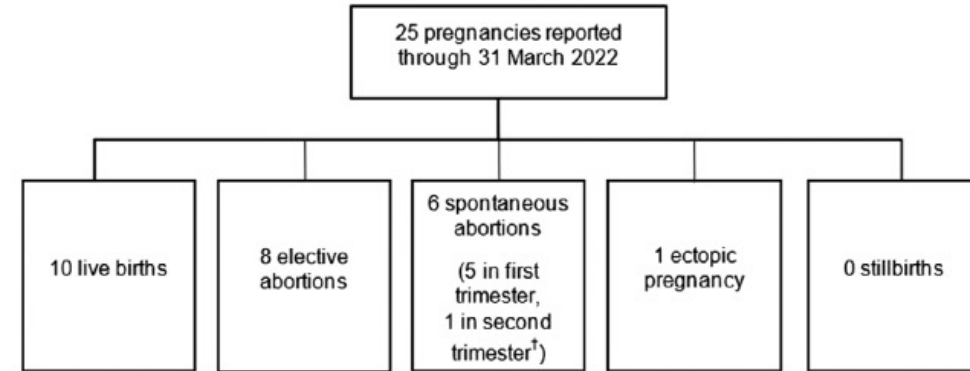
# Pregnancy outcomes and PK in pregnant women living with HIV exposed to LA CAB & RPV in clinical trials (1)

## Abstract

**Background:** Limited data exist on pregnant women living with HIV exposed to cabotegravir + rilpivirine (CAB + RPV). Outcomes in pregnant participants exposed to CAB + RPV, and pharmacokinetic washout data in those exposed to CAB + RPV long-acting (LA) with live births, are presented.

**Methods:** Women exposed to one or more doses of CAB + RPV (oral/LA) from ViiV Healthcare-sponsored phase 2b/3/3b clinical trials and the compassionate use programme who became pregnant were included. Upon pregnancy in the trial programme, CAB + RPV was discontinued, an alternative antiretroviral regimen was initiated, and quarterly pharmacokinetic sampling for 52 weeks post-last injection was obtained. CAB + RPV continuation or alternative antiretroviral regimen initiation was decided by pregnant compassionate use programme participants and their treating physicians.

**Results:** As of 31 March 2021, 25 pregnancies following CAB + RPV exposure at conception were reported (five oral, 20 LA), including four who conceived during pharmacokinetic washout following treatment discontinuation. There were eight elective abortions, six miscarriages (five in first trimester), one ectopic pregnancy, and 10 live births (one oral, nine LA), including one infant born with congenital ptosis. Among participants exposed to CAB + RPV LA at conception with live births, plasma CAB and RPV washout concentrations during pregnancy were within the range of those observed in non-pregnant women.



**FIGURE 1** Summary of pregnancy outcomes with cabotegravir + rilpivirine exposure through 31 March 2021 across phase 2b/3/3b ViiV Healthcare-sponsored clinical trials and within the compassionate use programme. \*Of the 25 pregnancies, 22 were first pregnancies and three were second pregnancies during the trial period. †Reported by investigator as spontaneous abortion at 23 weeks gestational age with intrauterine growth restriction in a mother with multiple comorbidities

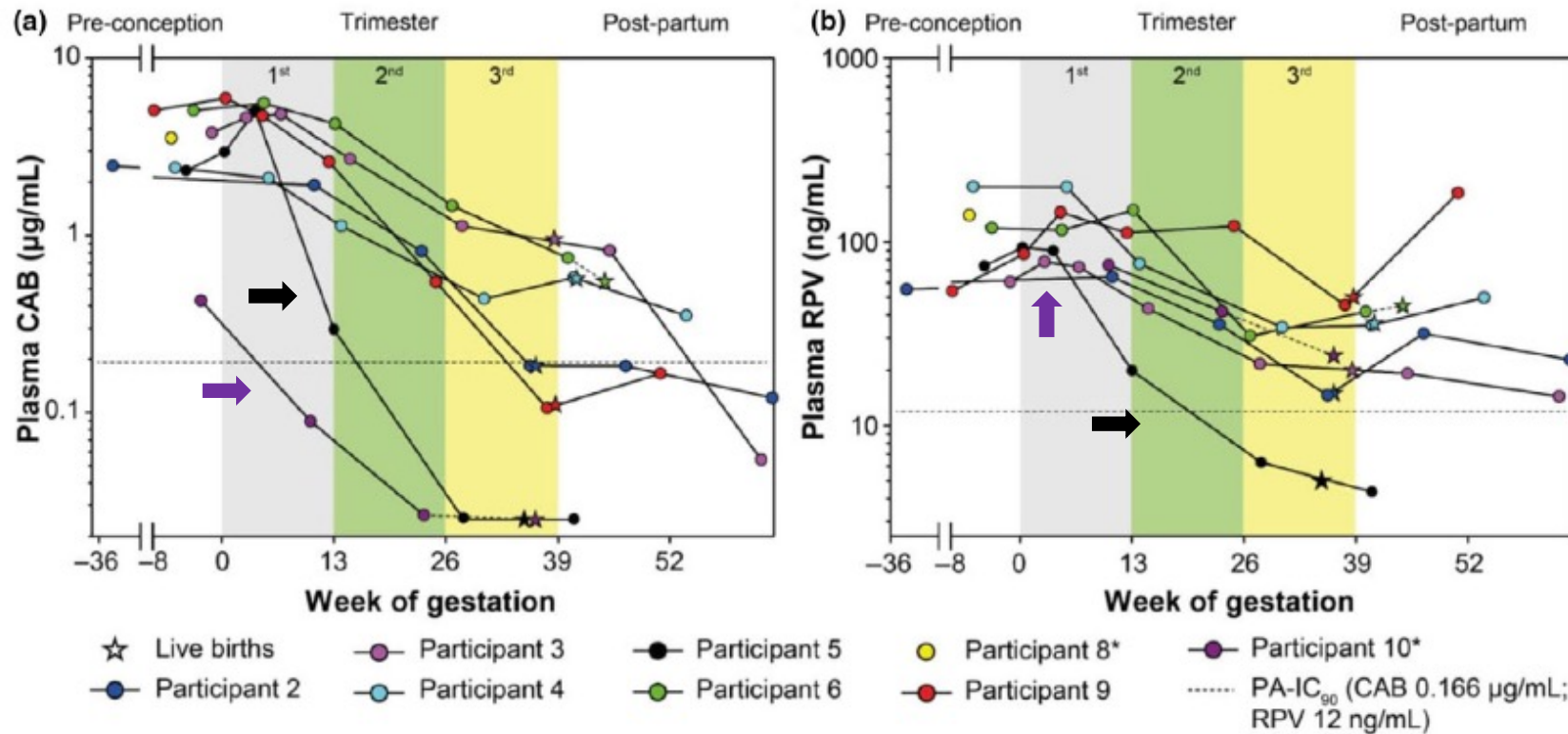
**TABLE 1** Participant demographics

Characteristic	Participants with a live birth outcome (n = 8)	Participants with non-live birth outcomes (n = 12)	Participants with a non-live and a live birth outcome (n = 2)	Total (n = 22)
Age at conception, median (range) years	34 (26–42)	36 (26–45)	22 (21–22)	33 (21–45)
≥30 years, n (%) <sup>a</sup>	6 (75)	9 (75)	0	15 (68)
Baseline BMI, median (IQR) kg/m <sup>2</sup>	21.8 (15.3–34.8)	27.5 (19.4–39.1)	32.5 (25.0–40.0)	27.1 (15.3–40.0)
≥30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	3 (38)	5 (42)	1 (50)	9 (41)
Time on ART, median (range) years <sup>b</sup>	0.42 (0–6.33)	3.29 (0.42–10.67)	0 (0)	2.25 (0–10.67)
Time on CAB + RPV (oral and/or LA) at conception, median (range) weeks <sup>c</sup>	92 (<1–210)	35 (1–195)	35 (3–35)	47 (<1–210)
Viral load at/near conception, copies/ml <sup>b</sup>	<50	<50	<40	<50

# Pregnancy outcomes and PK in pregnant women living with HIV exposed to LA CAB & RPV in clinical trials (2)

**Participant 3**  
Alternative Oral  
ART during  
Pregnancy  
DRV/r + TDF/FTC

**Participant 5**  
Alternative Oral  
ART during  
Pregnancy  
EFV/TDF/FTC



**FIGURE 2** CAB and RPV pharmacokinetic profiles from pre-conception and through pregnancy (during pharmacokinetic washout after CAB + RPV LA discontinuation, and during the postpartum period). \*Pregnancy detected during long-term follow-up. CAB + RPV long-acting discontinued 28 weeks prior to last menstrual period (participant 10; received CAB + RPV [including oral and long-acting dosing] for 210 weeks) and 10 weeks prior to last menstrual period (participant 8; received CAB + RPV [including oral and long-acting dosing] for 96 weeks). CAB, cabotegravir; LA, long-acting; PA-IC<sub>90</sub>, protein binding-adjusted 90% inhibitory concentration; RPV, rilpivirine.



# Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (1)

- **Objectif** : développer un modèle PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic) pour prédire la PK plasmatique de CAB et RPV LA im au cours de la grossesse
- **Méthode**
  - Modèle PBPK implémenté à partir des données publiées chez des sujets non prégnants pour CAB et RPV (vo et im) (*Rajoli RKR et al, J Infect Dis 2019 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014 ; Foca M, Pediatr Infect Dis J. 2016 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014*)
  - Les paramètres reflétant les modifications anatomiques, physiologiques et métaboliques de la grossesse, connus comme facteurs d'influence de la PK, sont ensuite appliqués au modèle PBPK développé
  - L'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 par la progestérone est aussi incluse dans le modèle PBPK
  - Dans le modèle PBPK construit, les 3 1<sup>ères</sup> doses sont injectées pdt le 2<sup>ème</sup> trimestre et les 3 dernières doses sont injectées pdt le 3<sup>ème</sup> trimestre font partie des hypothèses
- **Résultats**
  - Sur la base des simulations, les  $C_{\min}$  plasma après la 1<sup>ère</sup> im (dose de charge) sont 29,5 % et 23,0 % plus faibles pdt la grossesse pour CAB et RPV et les  $C_{\min}$  plasma après la 6<sup>ème</sup> im sont 31,1 % et 29,2 % plus faibles pdt la grossesse pour CAB et RPV

# Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (2)

## Caractéristiques physicochimiques et PK de CAB et RPV

Paramètres de CAB	Valeur
Masse moléculaire (g/mole)	427
Log P	1,04
Fixation protéique	99,3 %
pKa	10,04
Km/Vmax UGT1A1 (uM, pmol/min/mg)	148/660
Km/Vmax UGT1A9 (uM, pmol/min/mg)	90/200
Protéine majeure de fixation	Albumine

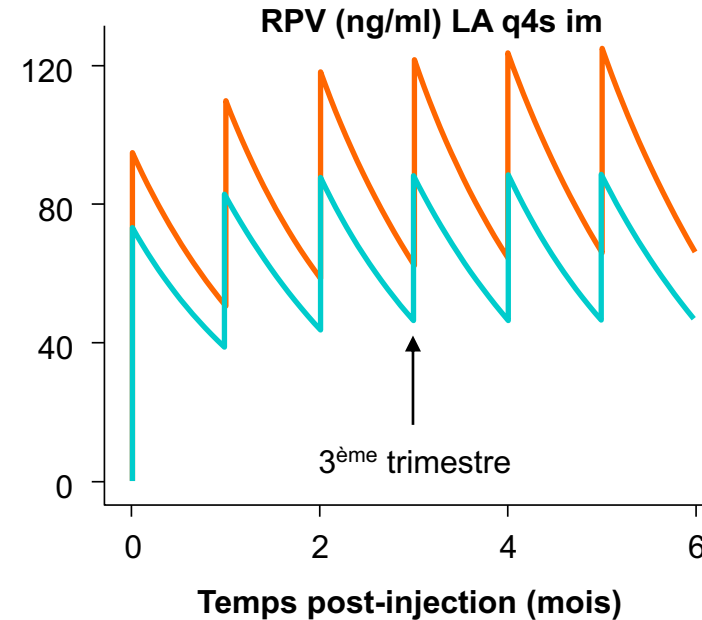
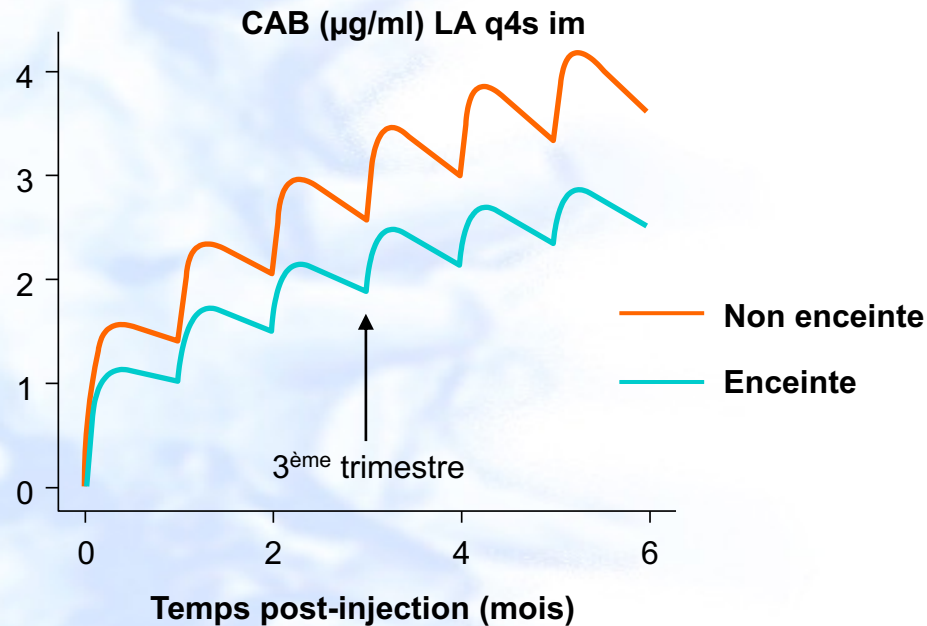
Paramètres de RPV	Valeur
Masse moléculaire (g/mole)	366
Log P	4,32
Fixation protéique	99,7 %
pKa	3,26
CLint CYP3A4 (µL/min/pmol)	2,04
Protéine majeure de fixation	Albumine

## Comparaison des paramètres PK simulés et observés chez les femmes non enceintes

	ASC0-t (mg.h/l)	C <sub>max</sub> (mg/l)	T <sub>max</sub> (h)
	Simulé/observé (Rapport)	Simulé/observé (Rapport)	Simulé/observé (Rapport)
<b>RPV</b>			
25 mg vo (état d'équilibre)	2,31/2,25 (0,92)	0,18/0,15 (1,20)	170/172 (0,99)
1200 mg im + 900 mg im	218/206 (1,06)	0,16/0,15 (1,07)	682/792 (0,86)
<b>CAB</b>			
30 mg vo	194/126 (1,54)	2,62/3,48 (0,75)	5,25/2,12 (2,47)
100 mg im	785/820 (0,96)	0,26/0,24 (1,08)	294/210 (1,40)
200 mg im	1 570/1 240 (1,27)	0,52/0,31 (1,68)	294/815 (0,36)
400 mg im	3 430/2 870 (1,20)	1,04/0,68 (1,53)	294/1 663 (0,18)
800 mg im	6 010/6 150 (0,98)	2,08/3,83 (0,54)	294/133 (2,21)

# Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (3)

## Comparaison des profils PK plasma simulés et observés chez les femmes non prégnantes

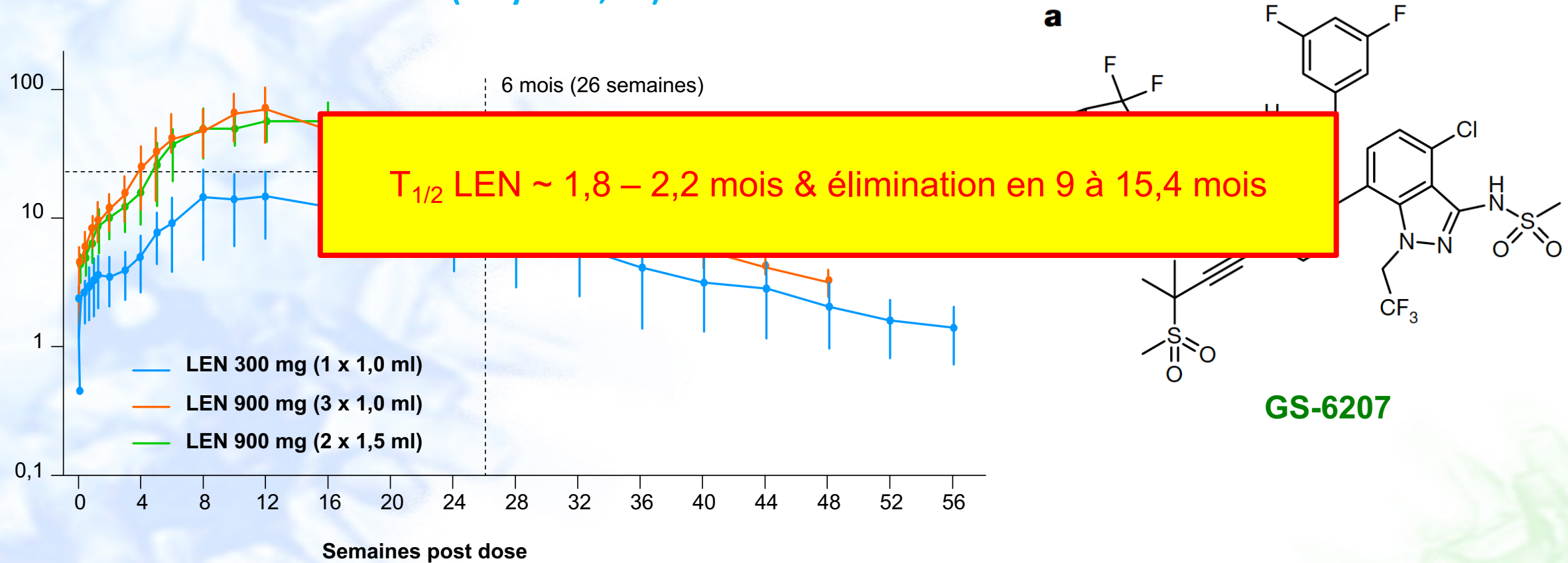


### • Conclusions

- Les réductions d'expositions plasmatiques de CAB et RPV sont probablement liées à l'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres
- Les auteurs concluent à la nécessité de conduire des études cliniques pour enrichir les données PK aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse
- Cette attitude est bcp plus prudente que celle d'Atoyebi SA et al, CROI 2022 Abs 686 qui concluait à l'influence minime de la grossesse sur la PK de CAB après CAB LA im sur la base de données PBPK

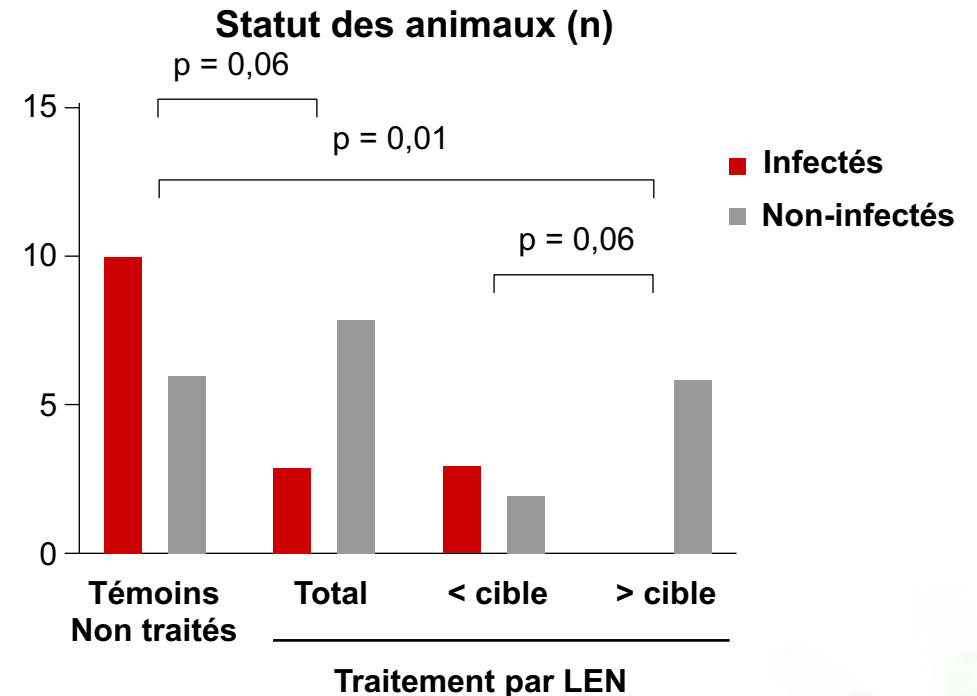
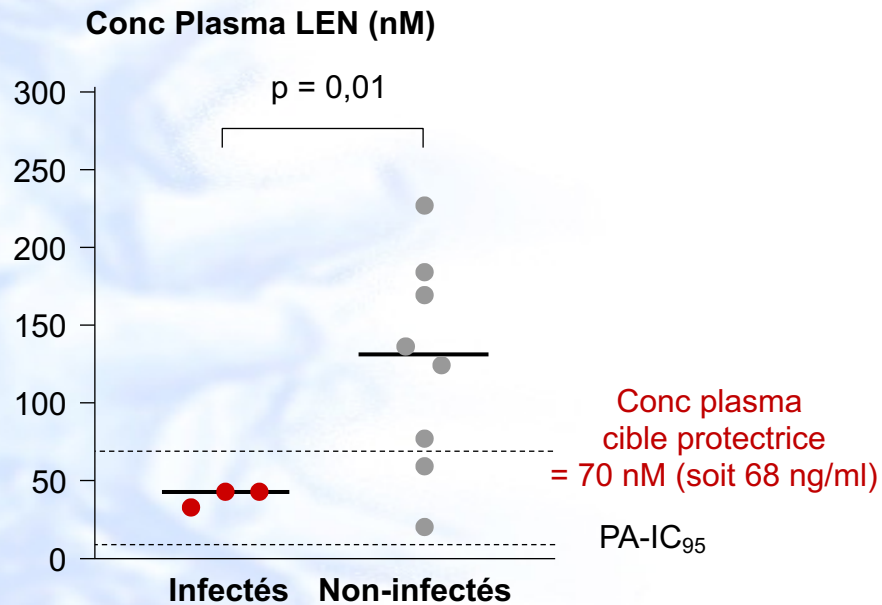
# Schéma d'administration biannuelle de lenacapavir sc

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



# LEN sc en PrEP du SHIV chez le macaque

Statut des animaux en fonction des concentrations plasmatiques de LEN au moment de l'inoculation du SHIV



- **Conclusions**

- Compte tenu de la correction de sensibilité SHIV/VIH de LEN à apporter, la  $C_{min}$  plasma efficace de LEN dans le modèle macaque est de 70 nM (soit environ  $4,4 \times 16 \text{ nM} = C_{min}$  de LEN cible chez l'homme)
- Pour les animaux pour lesquels les expositions plasmatiques de LEN sont adéquates, la PrEP était complète et supérieure au groupe d'animaux non traités
- Ces résultats sont en cours d'évaluation dans 2 études de Phase 3 PURPOSE 1 (NCT04994509) et PURPOSE 2 (NCT04925752)



# Essai BANNER : PK/PD de N6LS chez des PVVIH naïfs

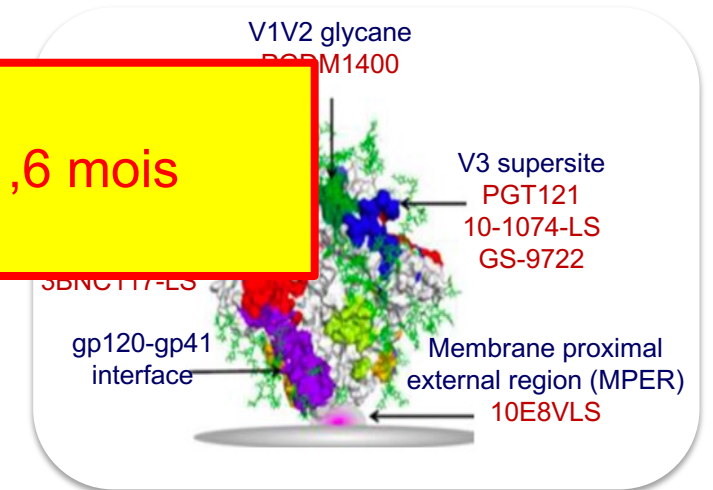
- **Rappels**

- **N6** est un Ac humanisé largement neutralisant (bNAb) originaire d'un patient VIH+ depuis 21 ans, jamais traité par ARV
- **LS** correspond à la mutation M428L/N434S introduite sur l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde (région constante) pour allonger la demi-vie
- **N6LS** est un **bNAb** au niveau de **N6LS**
- **N6LS** est plus efficace que **N6** sur un panel de souches virales sur un panel de souches virales

$T_{1/2}$  N6LS ~ 1,6 mois & élimination en 8,3 à 11,6 mois

- **Etude PK et tolérance** où N6LS est combiné avec rHuPH20, une hyaluronidase humaine recombinante PH20 (*Wu R, CROI 2023, Abs. 499*)
  - PK sériques de N6LS (5 mg/kg sc) comparables +/- rHuPH20, avec biodisponibilité de l'ordre de 50 à 65 %
  - $T_{1/2}$  estimées de l'ordre de 36 – 46 js (- rHuPH20) et 42 – 57 js (+ rHuPH20)
  - L'addition de rHuPH20 n'impacte pas l'activité neutralisante de N6LS sur des pseudovirus CNE59 (sous-type AE) et PVO.04 (sous-type B)
  - Perspectives d'utiliser des doses et volumes plus élevés dans des indications de PrEP et traitement en auto-administration

## Localisation des sites des bNAbs sur la gp120



*Leone P, HIV Glasgow 2022, Abs. 034*

# Essai BANNER : PK/PD de N6LS chez des PVVIH naïfs

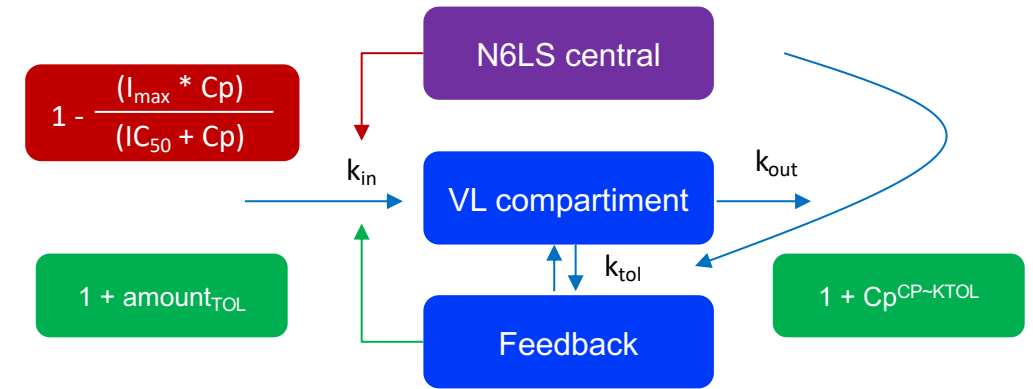
## Résultats de l'analyse PKpop :

- PK de N6LS est bien décrite par un modèle à 2 compartiments avec une élimination linéaire et une absorption sc de 1<sup>er</sup> ordre
- Clairance de N6LS 30 % plus rapide chez les PVVIH naïfs vs sujets sains, en relation avec une plus faible exposition PK de N6LS à la même dose
- Exposition plus élevée de N6LS combiné avec rHuPH20 sc grâce à une biodisponibilité majorée de 57 % en sc
- Impact minime de l'IMC sur la PK de N6LS

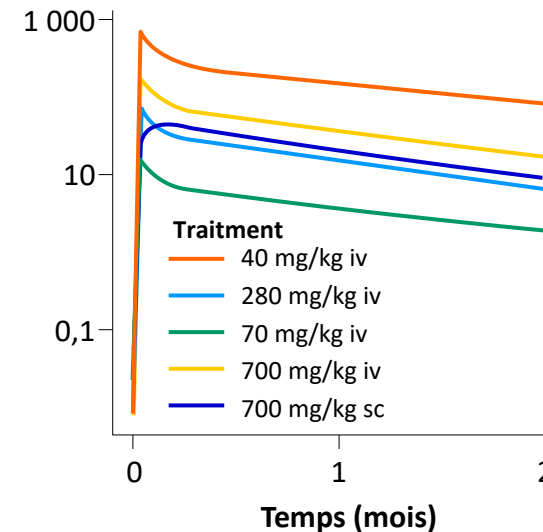
## Résultats de l'analyse PK/PD :

- Changements dynamique de CV sont décrits de manière adéquate par un modèle PK/PD à réponse indirecte avec un effet inhibiteur  $E_{max}$
- En administration unique, la baisse de CV s'observe pour toute les doses suivi d'un rebond rapide
- Le modèle développé prédit une concentration de N6LS de 96,3 µg/mL pour atteindre la moitié de l'effet maximal (cas des doses les plus fortes testées dans BANNER)
- Relation PK/PD est démontrée aussi bien pour N6LS administré par iv que sc
- Sensibilité virale à J0 de N6LS est un paramètre essentiel
- Ni la CV à J0 ni les CD4 ne sont prédictifs de l'effet antiviral observé

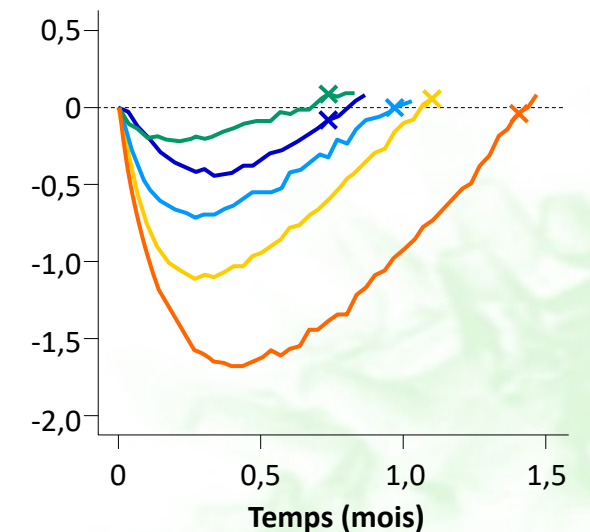
## Schéma du modèle PK/PD



## Profils PK médians (µg/ml) simulés de N6LS selon les doses

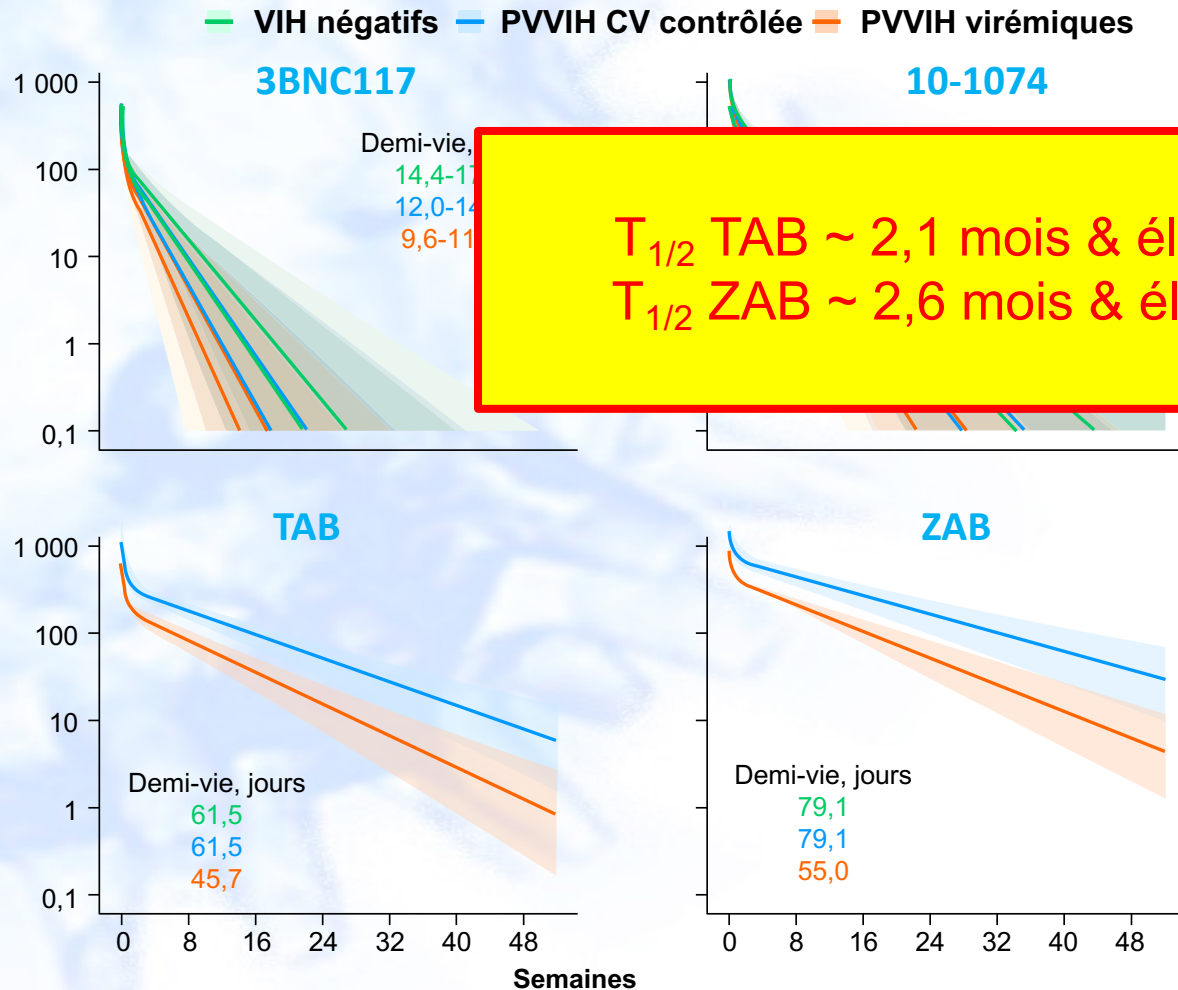


## ΔCV médianes (log<sub>10</sub> c/ml) vs J0 simulées selon les doses



# Modèle PKPD de TAB (3BNC117-LS, teropavimab) et ZAB (10-1074-LS, zinlirvimab)

Prédictions selon le modèle PK des profils sériques ( $\mu\text{g/ml}$ ) comparés de 3BNC117 et TAB et 10-1074 et ZAB après 30 mg/kg iv)



- TAB et ZAB présentent des demi-vies estimées plus longues (62 jours pour TAB et 55 jours pour ZAB) chez les PVVIH virémiques (46 jours pour TAB et 55 jours pour ZAB)
- CE<sub>50</sub> sériques moyennes estimées pour 3BNC117/TAB et 10-1074/ZAB sont de l'ordre de 25,4 et 32,2  $\mu\text{g/ml}$ , ce qui correspond à des CE<sub>20</sub> de l'ordre de 6,35 et 8,06  $\mu\text{g/ml}$ , respectivement

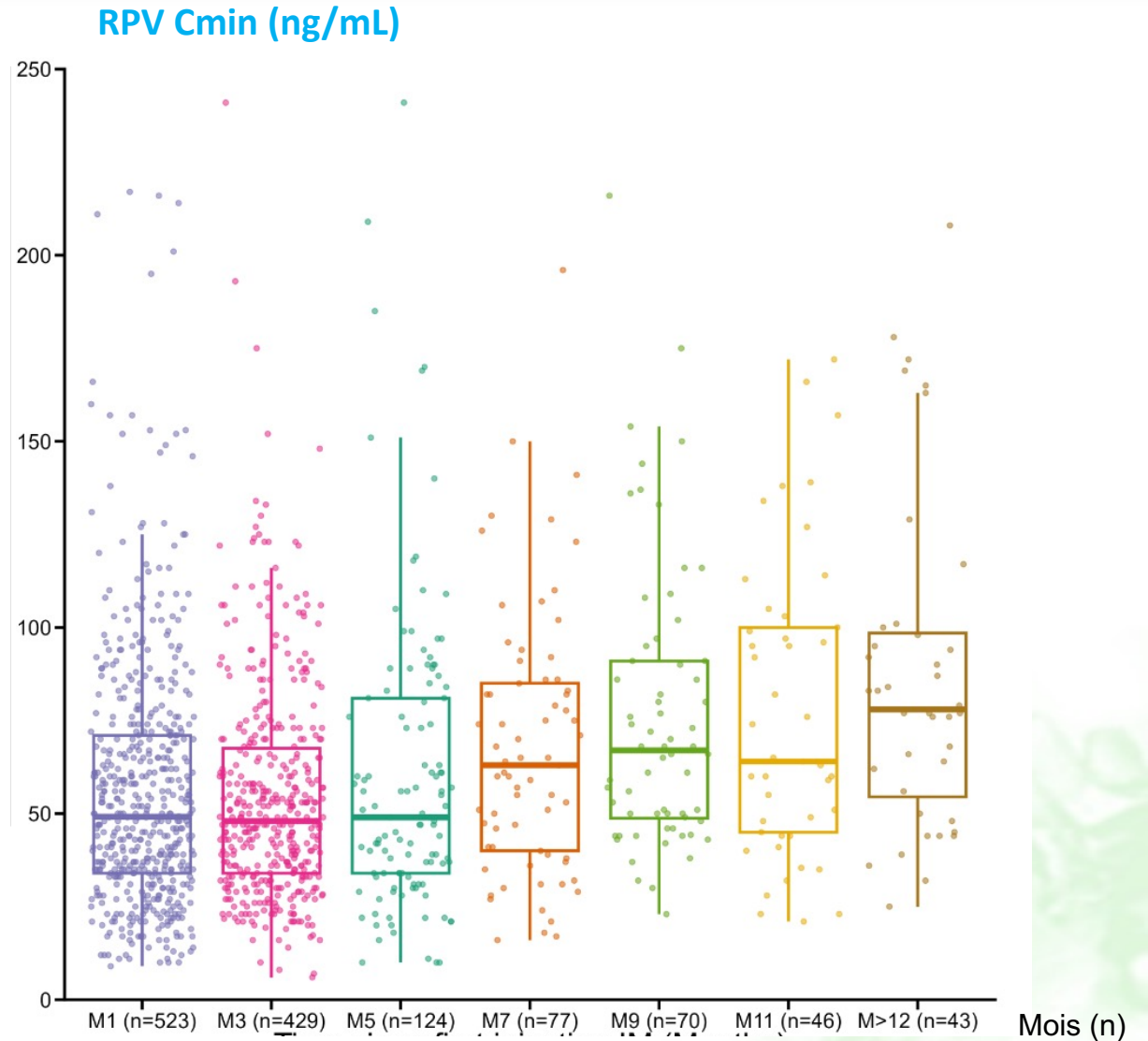
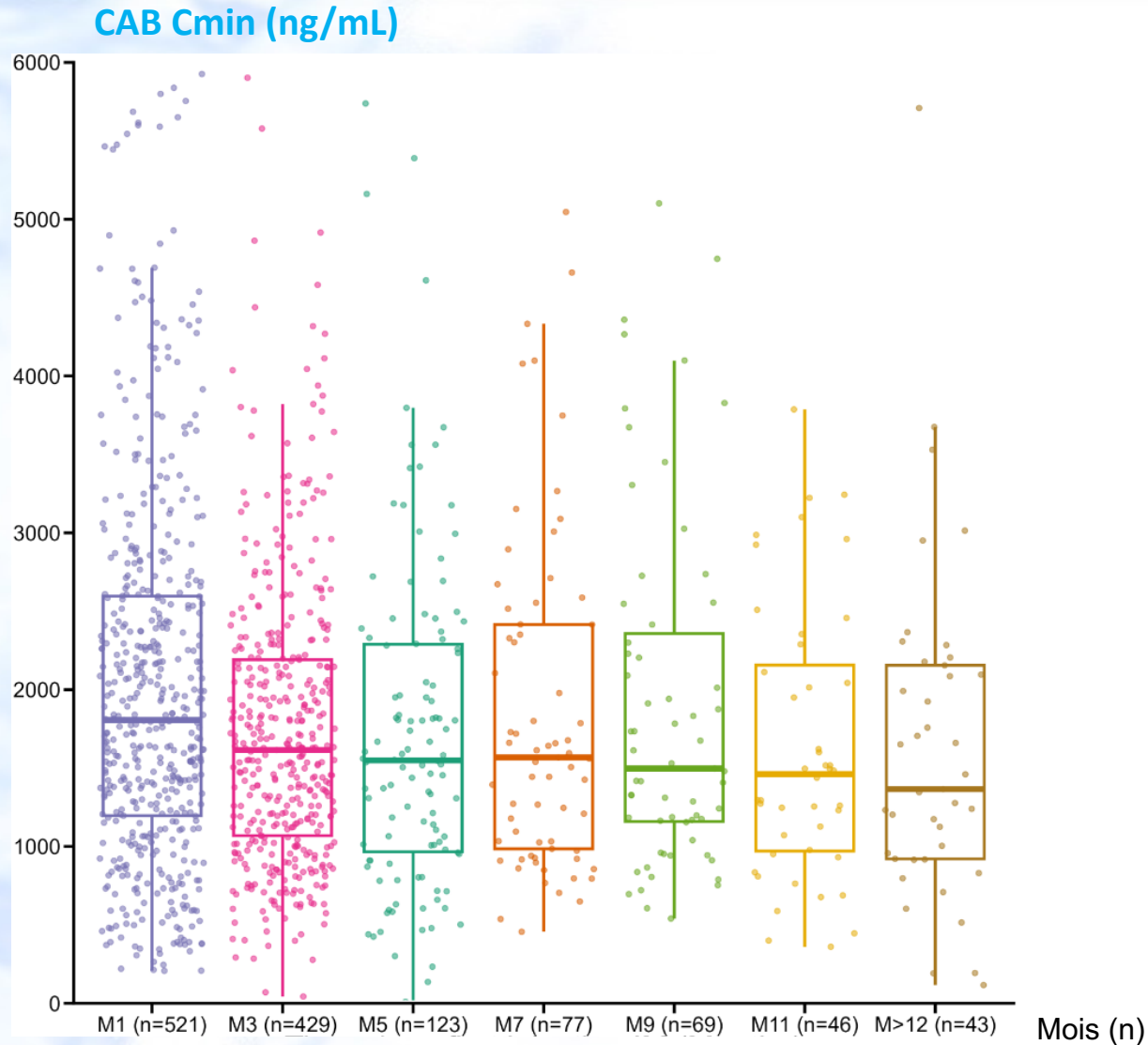
# Etude PK ANRS-MIE CARLA (1)

- Etude multicentrique observationnelle non interventionnelle (APHM PADS23-131)
- **Objectif** : description des Cmin plasma et variabilités inter-individuelles de CAB et RPV post stratégie CARLA (schéma de l'AMM\*) entre janvier et décembre 2022
- **Méthodes** :
  - Rappel des critères d'inclusion de l'AMM : CV < 50 c/mL, sensibilité génotypiques aux 2 classes (RT pour RPV et INI pour CAB), non co-infecté VHB, aucune DDI et longueur d'aiguille fonction de l'IMC
  - Mesure des concentrations plasma par LC-MS/MS (CQ national externe)
  - Analyse statistique (R/Rstudio) par tests de Wilcoxon & Fisher
  - Evaluation cf recommandations Groupe Pharmaco de l'ANRS-MIE (<https://hivfrenchresistance.org/>) avec des seuils d'alerte de Cmin plasma de 1120 ng/mL pour CAB et 32 ng/mL pour RPV, à M1 de la dose de charge IM
- **Caractéristiques des 616 PVVIH1 inclus (médiane)** :
  - 20 % femmes, 46 ans, IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (58 %), 25 – 30 kg/m<sup>2</sup> (32 %) et > 30 kg/m<sup>2</sup> (11 %)
  - Durée d'infection VIH1 : 11,4 ans (IQR : 6 – 20)
  - Sous-type VIH1 : A1 (1 %), B (60 %) et autre (39 %) et CD4 avant switch : 749/mm<sup>3</sup>
  - Traitement ARV avant switch : 2NRTI + INI (38 %), 2NRTI + NNRTI (27 %), NNRTI + INI (24 %), NRTI + INI (8 %) et autre (3 %), présence de booster (9%)
  - OLI avant switch vers im : 54,2 % (et 24,5 % de RPV oral dans le traitement ARV avant switch vers im)
  - Aucun des 616 PVVIH1 n'a > 2 facteurs de risque d'échec virologique (Cf analyse multivariée de *Cutrell AG et coll, AIDS, 2021*)
- **Résultats (en cours)** :
  - Durée médiane (IQR) de suivi : 15 mois (11 – 17)
  - Arrêts de stratégie CARLA (n = 30) : échecs virologiques (n = 11), Els (n = 9), grossesses (n = 2), décisions patient (n = 2), DDI (n = 2) et raison inconnue (n = 2)

\*Phase OLI autorisée (Oral Lead in)



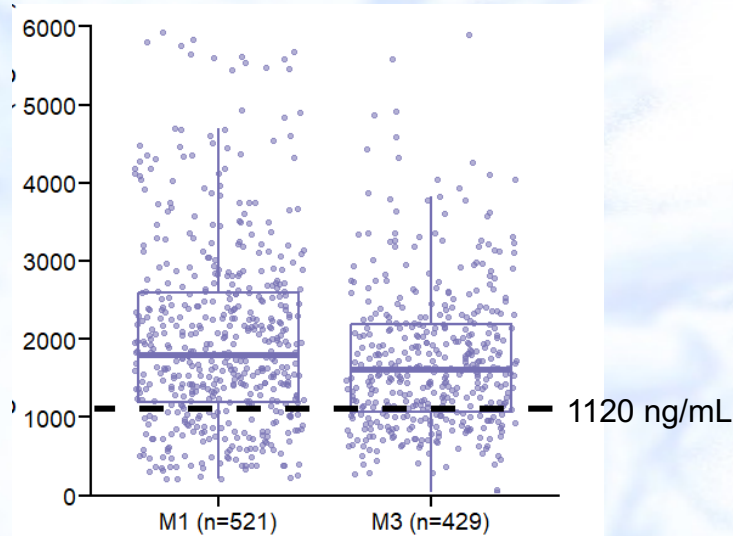
# Etude PK ANRS-MIE CARLA (2)



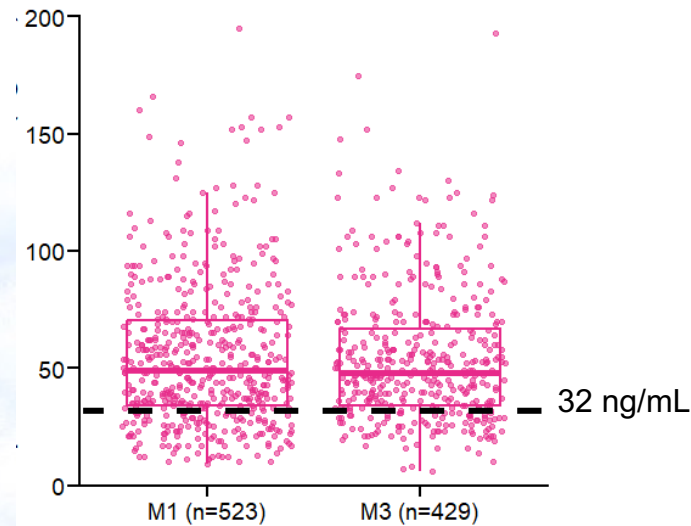


# Etude PK ANRS-MIE CARLA (3)

CAB Cmin (ng/mL)



RPV Cmin (ng/mL)



Mois (n)

Mois (n)

	M1 (n = 521 CAB et 523 RPV)	M3 (n = 429 CAB et RPV)	M1 & M3 (n = 587 CAB et RPV)
CAB Cmin (ng/mL)*	1838 (1211 -2646) (66 %)	1635 (1094 -2201) (57 %)	-
RPV Cmin (ng/mL)*	49 (34 – 71) (62 %)	48 (34 – 78) (64 %)	-
CAB Cmin < 1120 ng/mL OU RPV Cmin < 32 ng/mL	23%	26 %	3 %
CAB Cmin < 1120 ng/mL ET RPV Cmin < 32 ng/mL	9 %	6 %	0,7 %

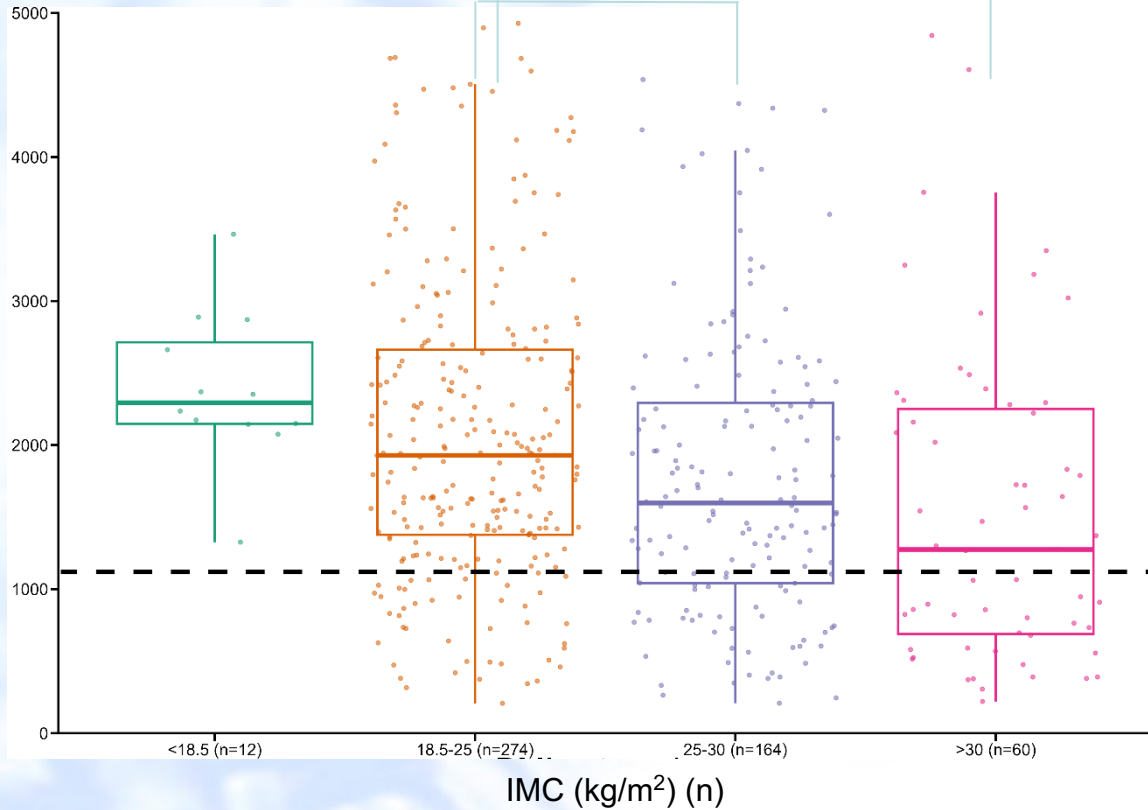
\*Médiane (IQR 25-75 %) (CV %)

- **Conclusion :**
- Les Cmin de CAB et RPV à M1 sont superposables à celles des études de Phase III (*Rizzardini G et Coll, JAIDS 2020, Cutrell AG et Coll, AIDS 2021*)
- Environ 20 % des Cmin de CAB et RPV à M1 sont < seuils fixés cf recommandations Groupe Pharmaco de l'ANRS-MIE (<https://hivfrenchresistance.org/>)
- Importante variabilité des Cmin de CAB et RPV
- Aucun impact de la phase OLI (oral Lead in) sur les médianes de Cmin ni sur les Cmin < seuils)

# Etude PK ANRS-MIE CARLA (4)

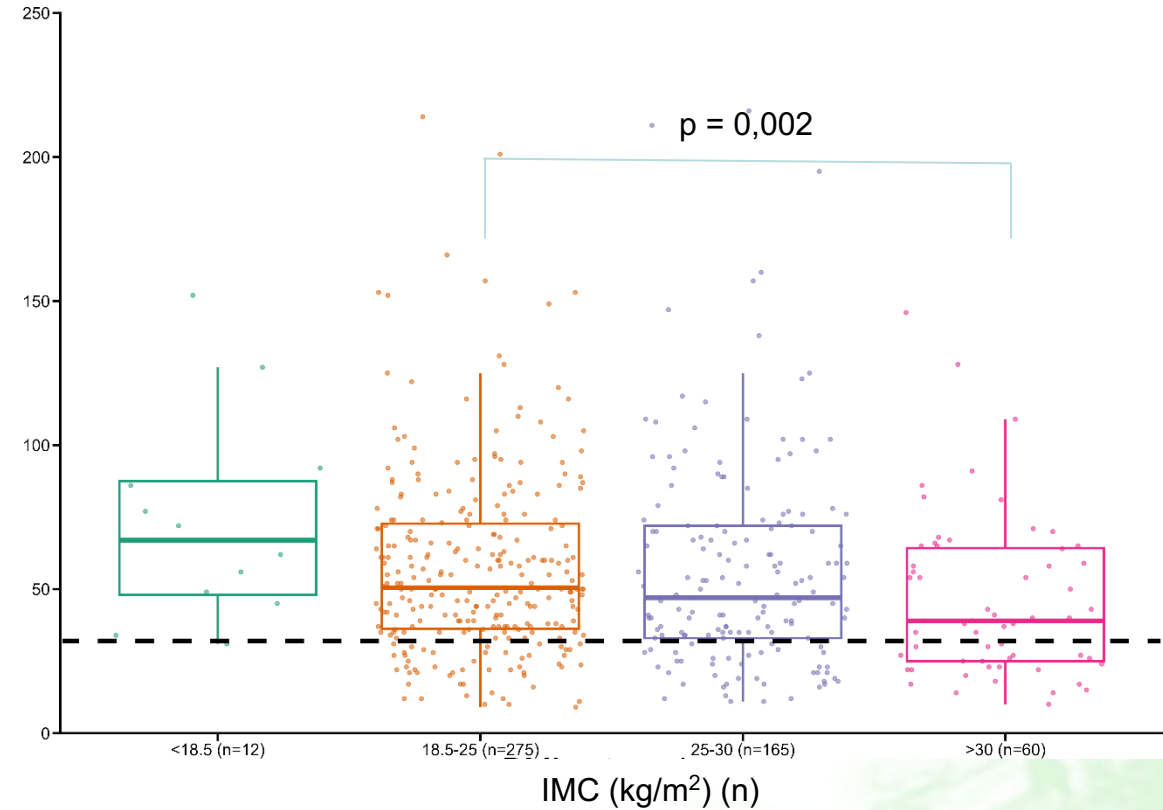
CAB Cmin (ng/mL)

$p < 0,001$



RPV Cmin (ng/mL)

$p = 0,002$



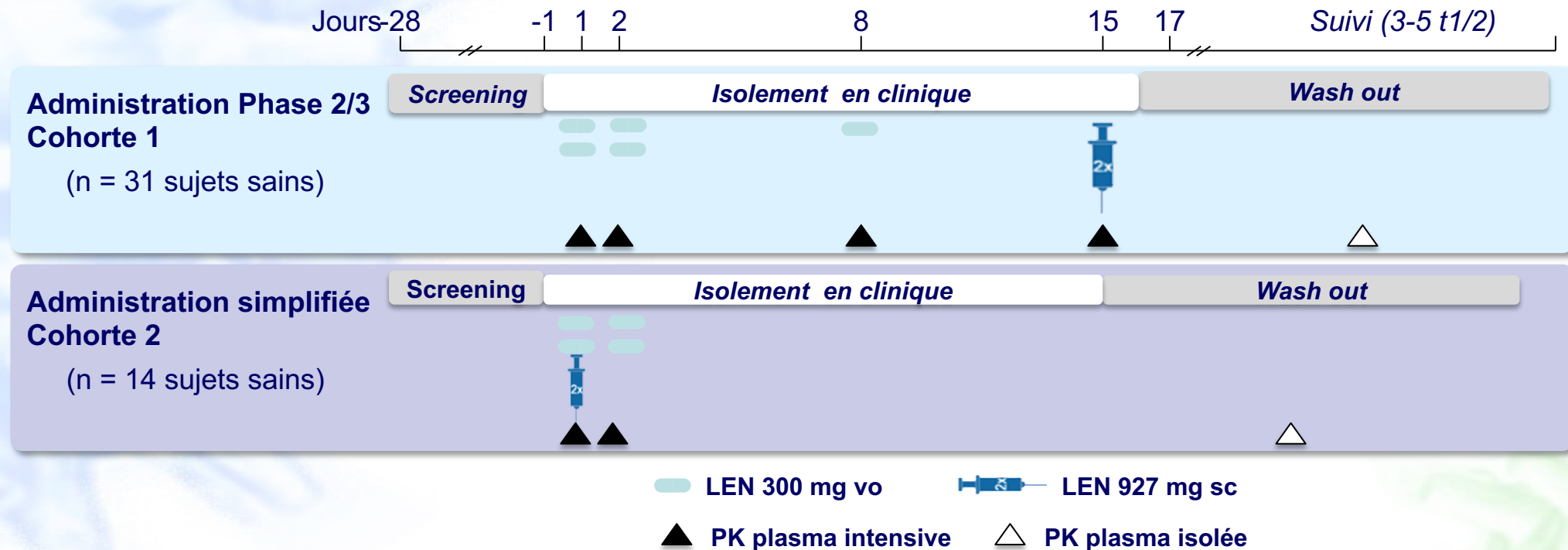
- **Conclusion :**

- A M1, les Cmin de CAB et RPV les plus basses sont associées aux IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>
- A M3, aucune association entre Cmin de CAB et RPV et IMC

# Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (1)

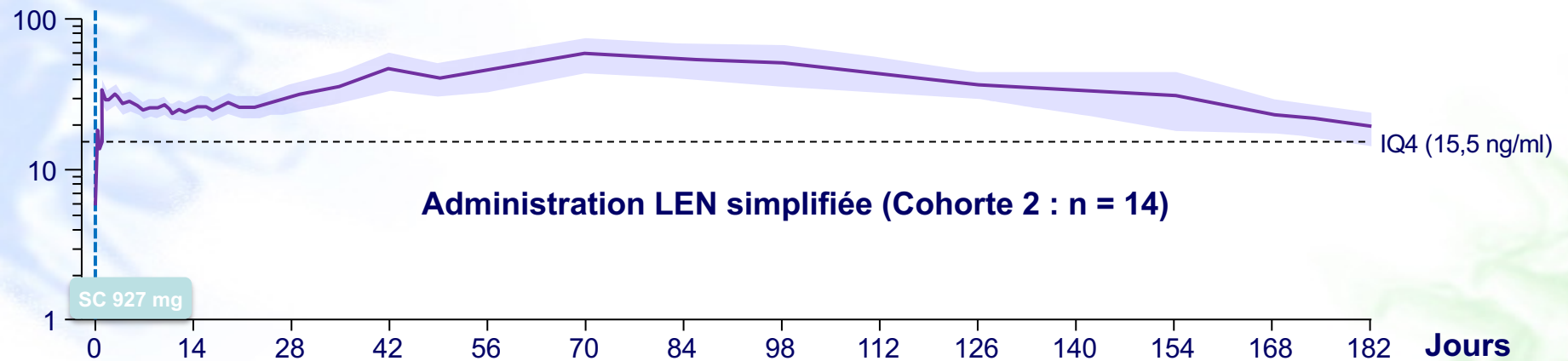
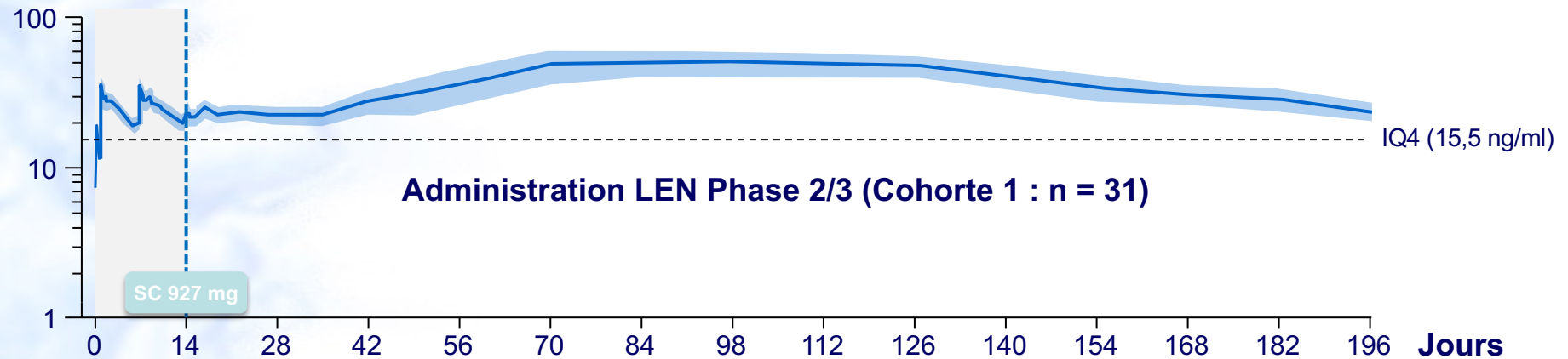
- **Objectifs : (essais NCT04925752 et NCT04994509)**
  - Comparer les PK plasma de LEN du schéma d'administration initial de phase 2/3 (Cohorte 1) et d'un nouveau schéma simplifié (Cohorte 2) où administrations orales et sc sont concomitantes
  - Evaluer la tolérance des 2 schémas d'administration dans les 2 cohortes

## Schéma de l'étude



# Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (2)

## Profils PK Plasma moyens de LEN (ng/ml) (IC 90 %)



IQ4 = 4 x CE<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique sur cellules MT-4 ~ 3,87 ng/ml

# Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (2)

## Paramètres PK plasma moyens de LEN (CV %)

Paramètres PK	Administration LEN Phase 2/3 (Cohorte 1) : LEN po 600 mg J1 + J2 + 300 mg po J8 + 927 mg sc J15			
	J1 (n = 31), PK intensive	J2 (n = 31), PK intensive	J8 (n = 31), PK intensive	J15-J197 (n = 30), PK isolée
C <sub>max</sub> , ng/ml	22,0 (45,5)	40,4 (43,4)	39,3 (44,7)	58,7 (58,1)
T <sub>max</sub> , heures, médiane (Q1-Q3) [jours]	4,00 (4,00-6,00) [0,17]	6,00 (4,00-8,00) [0,25]	6,00 (4,00-8,00) [0,25]	2028,0 (1682,5-2688,2) [84,5]
C <sub>min</sub> , ng/ml	11,8 (57,2)	19,1 (40,0)	19,9 (40,4)	29,8 (67,6)
ASC <sub>0-196 jours</sub> h.ng/ml	134 000 (55,9)			

Paramètres PK	Administration LEN simplifiée (Cohorte 2, n = 14) : J1 LEN 600 mg po + LEN 927 mg sc + J2 LEN 600 mg po	
	J1, PK intensive	J2-197, PK isolée
C <sub>max</sub> , ng/ml	20,1 (34,5)	67,1 (47,2)
T <sub>max</sub> , heures, médiane (Q1-Q3 [jours]	6,00 (4,00-8,00) [0,25]	1653,9 (985,0-1991) [68,9]
C <sub>min</sub> , ng/ml	14,4 (36,9)	21,4 (93,1)
ASC <sub>0-182 jours</sub> h.ng/ml	148 284 (56,6)	

### Conclusions

- Concentrations efficaces de LEN rapidement atteintes et maintenues durant tout l'intervalle de temps entre 2 administrations pour les 2 schémas (C<sub>max</sub> et ASC ne diffèrent que de  $\pm 8\%$  et  $\pm 11\%$  entre le schéma initial (phase 2/3) et le nouveau schéma simplifié)
- Bonne tolérance de LEN dans les 2 cohortes : aucun EI de grade 3 ou 4, ni EIG

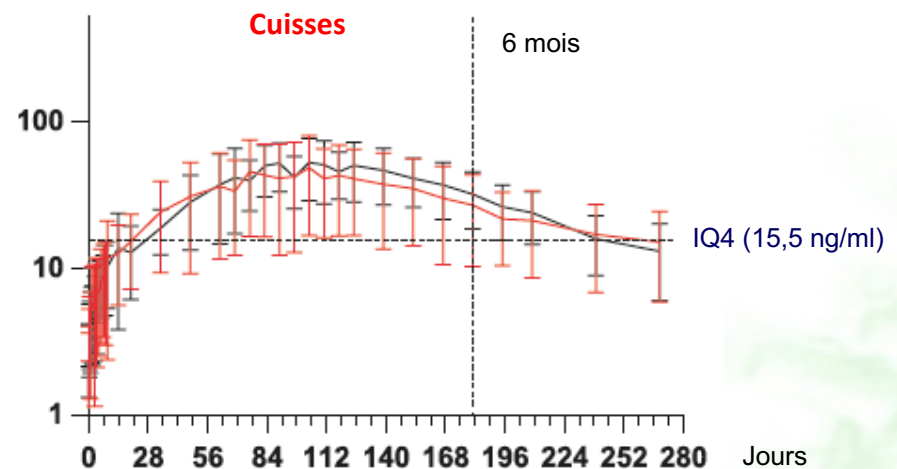
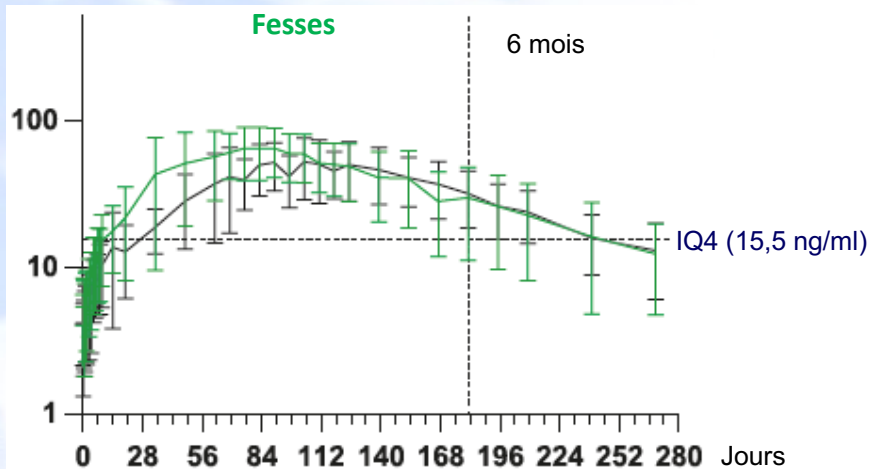
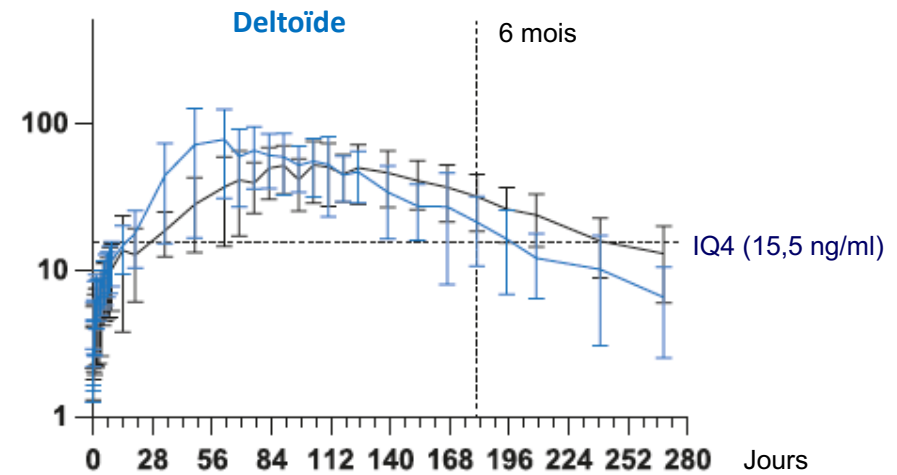
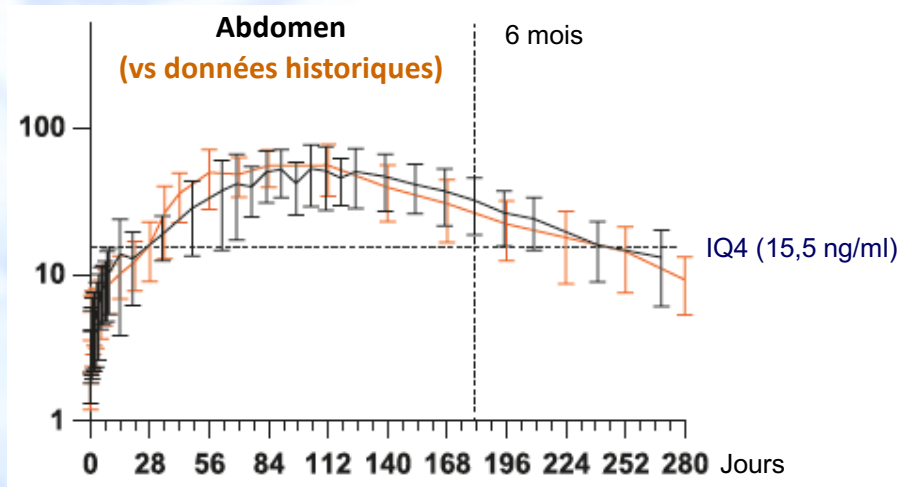


# PK post-administration sc multi-sites de LEN (1)

- Etude de phase 1, ouverte, parallèle en dose unique chez des volontaires sains âgés de 18 à 55 ans avec IMC de 19 à 30 kg/m<sup>2</sup>
- **Objectif** : comparaison des PK plasma de LEN post-administration sc unique multi-sites : abdomen vs deltoïde ou fesses ou cuisses
- **Méthodes** :
  - 10 sujets sains par site d'administration recevant une dose unique totale de 927 mg réparties en 2 injections sc bilatérales de 1,5 mL
  - PK plasma complètes à 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 et 216 heures (J10 post sc) + 1/sem ou 2/sem entre J15 et J210 + 1/mois jusqu'à J270
  - Mesures des concentrations plasmatiques de LEN par LC-MS/MS
  - Analyse des paramètres PK par méthode non compartimentale dans deltoïde ou fesse ou cuisse vs abdomen (référence)
  - Objectif thérapeutique de C<sub>min</sub> à 6 mois supérieures à 4 x quotient inhibiteur (soit 15,5 ng/ml = 4 x concentration inhibitrice 95 % de la réplication virale ajustée sur la fixation protéique sur cultures de cellules MT-4 *in vitro*)
- **Caractéristiques des sujets (moyenne)** :
  - Abdomen : 5 femmes, 43 ans, 80,3 kg, IMC 27,0 kg/m<sup>2</sup>, 3 noirs/afro-américains
  - Deltoïde : 4 femmes, 44 ans, 74,7 kg, IMC 27,2 kg/m<sup>2</sup>, 2 noirs/afro-américains
  - Fesses : 6 femmes, 40 ans, 74,4 kg, IMC 26,9 kg/m<sup>2</sup>, 10 blancs
  - Cuisses : 5 femmes, 44 ans, 77,8 kg, IMC 27,0 kg/m<sup>2</sup>, 3 noirs/afro-américains

# PK post-administration sc multi-sites de LEN (2)

## Profils PK plasma de LEN (ng/mL) post-dose unique sc (moy +/- ET)



IQ4 = 4 x CE<sub>95</sub> ajustée sur la fixation protéique sur cellules MT-4 ~ 3,87 ng/ml

# Interactions PK avec CARLA

Concomitant drug class	Anti-convulsants	Anti-mycobacterials	Glucocorticoid (systemic)	Herbal product	Macrolide or ketolide antibiotics*	Narcotic analgesic	
Drug name	Carbamazepine Oxcarbazepine Phenobarbital Phenytoin	Rifampicin Rifapentine	Rifabutin	Dexamethasone <sup>†</sup>	St. John's wort <sup>‡</sup>	Clarithromycin Erythromycin	Methadone
Metabolic enzyme impacted	CYP3A4 UGT1A2	<div style="border: 2px solid red; background-color: yellow; padding: 10px; text-align: center;"> <p>- Attention aux anticoagulants et im profonde ! - Attention aux psychotropes et allongement QT avec RPV !</p> </div>				CYP3A4	
Effect on concentration	↓ CAB ↓ RPV					↔ RIF	↔ CAB ↔ RPV
Advice	<b>Do not co-administer</b>				<b>Potential significant interaction Caution is recommended</b>	<b>Potential significant interaction Clinical monitoring is recommended</b>	

↑, increase; ↓, decrease; ↔, no change

\*Consider alternatives to clarithromycin and erythromycin because of risk of TdP with these drugs












<sup>†</sup>More than a single-dose treatment

<sup>‡</sup>Hypericum perforatum

TdP, Torsade de Pointes

# Interactions PK avec LEN

## Coadministration: Clinical Recommendations

 coadministration safe  use with caution  not recommended		
	Concomitant Drug	Recommendation
<b>Potential for Other Drugs to Affect LEN</b>		
Strong CYP3A4 inhibitors	Voriconazole	
Strong CYP3A4/P-gp inhibitors	DRV/COBI	
Strong CYP3A4/P-gp/UGT1A1 inhibitors	ATV/COBI	
Strong CYP3A4 inducers	Rifampin	
Moderate CYP3A4 inducers	EFV	Data forthcoming; currently not recommended
Acid-reducing agents	Famotidine	
<b>Potential for LEN to Affect Other Drugs</b>		
Sensitive CYP3A4 substrates*	Midazolam	
Sensitive P-gp substrates	TAF	
Sensitive BCRP/OATP substrates	Rosuvastatin	

\*Only sensitive CYP3A4 substrates should be used with caution; other CYP3A4 substrates can be coadministered safely

- Glucuronidation is an important elimination pathway
- DDI profile applies to LEN oral tablets and subcutaneous injections

## LEN Clinical DDI Analysis

	Substrate	Inhibitor
<b>CYP3A</b>	Minor	Moderate
<b>UGT1A1</b>	Yes	N/A
<b>P-gp</b>	Yes	Weak
<b>BCRP</b>	N/A	Weak
<b>OATP</b>	N/A	No

N/A, Not applicable; Study deemed unnecessary based on pre-clinical data

# Thèmes proposés *en pratique*

- Grossesse ✓
- « Long Acting » ✓
- « Drug Drug Interactions » ✓
- « Therapeutic Drug Monitoring » ✓  questions ?



**Merci de votre attention !**