

ACP (23 novembre 2021)

19^{èmes} Actualités « Pharmacologiques » et Conséquences Pratiques sur le VIH



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

Déclaration Publique d'intérêts pour 2021

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, Merck, Pfizer, Takeda, Theratechnologies et ViiV Healthcare et de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites et les Maladies Infectieuses Emergentes.

Traitements de sauvetage

Présent

- **GIGHAART**
 - Induction par foscarnet
 - + AZT bid

 - DRV/r (800/100 mg bid)
 - DTG 50 mg qd
 - BIC/FTC/TAF qd
 - ATV (300 mg qd)
et/ou
 - Ibalizumab (Trogarzo®)
 - Fostemsavir/r (600/100 mg bid)
 - Lénacapavir

Futur proche

- Islatravir (qd, qw, qm, qy....)
- MK-8507
- Autres Long Acting

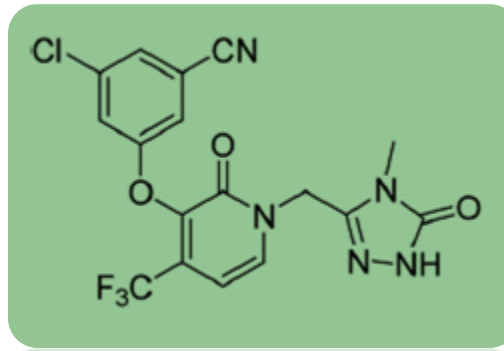
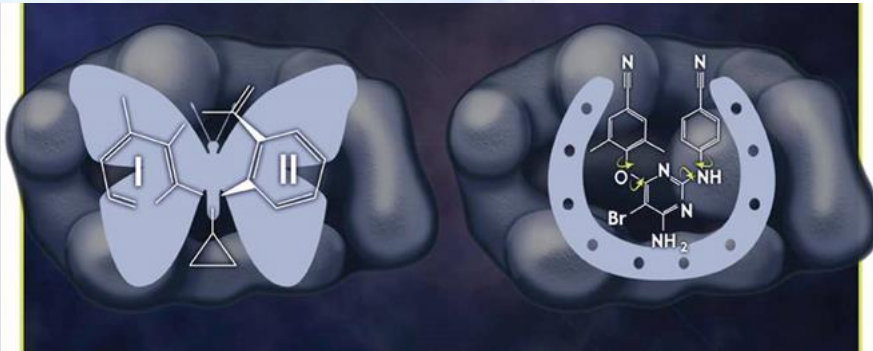
Caractéristiques générales des INNTIs

Névirapine
Efavirenz

Etravirine
Ralpivirine

Doravirine

2 formulations
galéniques



❖ P.....™

• Seule : DORA 100mg

❖ D.....™

Combinée : DORA/3TC/TDF
(100/300/300 mg)

→ 1^{er} STR avec 3TC et TDF
génériques

Configuration
« Papillon »

Configuration
« Fer à cheval »

→ La Doravirine présente un profil
d'interaction unique et donc de
résistance distinct de celui des
autres INNTIs

De Corte BL, J Med Chem 2005
Das K et al, Prog Bioph Mol Biol 2001

FDA : 30 Août 2018

CHMP : 20 Septembre 2018

AMM EMA : 22 Novembre 2018

Avis de CT : 3 Avril 2019

Parution au J.O. : 20 août 2019

Antiviral Chemistry & Chemotherapy 2010 20:213-237 (doi: 10.3851/IMP1607)

Review

Looking for an active conformation of the future HIV
type-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

Giuseppe La Regina¹, Antonio Coluccia¹ and Romano Silvestri^{1*}

Indication DOR: Adultes infectés par le VIH-1 sans évidence de résistances présentes ou passées à la
classe des NNRTIs

Propriétés PK comparées de DOR et MK-8507

DORAVIRINE (100 mg QD)

MK-8507 (> 100 et ≤ 400 mg QW)

ABSORPTION DISTRIBUTION

- T_{max} 1 à 5 h après administration
- Aucun effet significatif de la nourriture sur C_{max} ou ASC
- Substrat de la P-gp *in vitro*, influence mineure de la P-gp sur absorption DOR
- **Faible liaison aux protéines plasmatiques (76 %)**

- T_{max} 2 à 7h après administration
- Effet significatif de la nourriture : ↘ 35 % C_{max} et ↗ Tmax à 8h
- **Liaison aux protéines plasmatiques ?**

METABOLISME

- Principalement métabolisé par le CYP3A4
- Ni inducteur, ni inhibiteur du CYP3A4

- Principalement métabolisé par le CYP3A4
- Ni inducteur *in vivo* (faible *in vitro*), ni inhibiteur du CYP3A4

ELIMINATION

- ½ vie d'élimination = 11h à 19h
- Principalement éliminé par métabolisme oxydatif médié par CYP3A4
- Excrétion rénale mineure <10%

- **½ vie d'élimination = 58h à 84h**
- Principalement éliminé par métabolisme oxydatif médié par CYP3A4

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Peu d'interactions médicamenteuses
- **Surtout victime**

- Peu d'interactions médicamenteuses
- **Surtout victime**

POPULATIONS SPECIALES

- Age, sexe, insuffisance hépatique légère à modérée et insuffisance rénale légère, modérée à sévère: pas d'effet cliniquement pertinent sur la PK DOR

- ??

CONTRE INDICATIONS

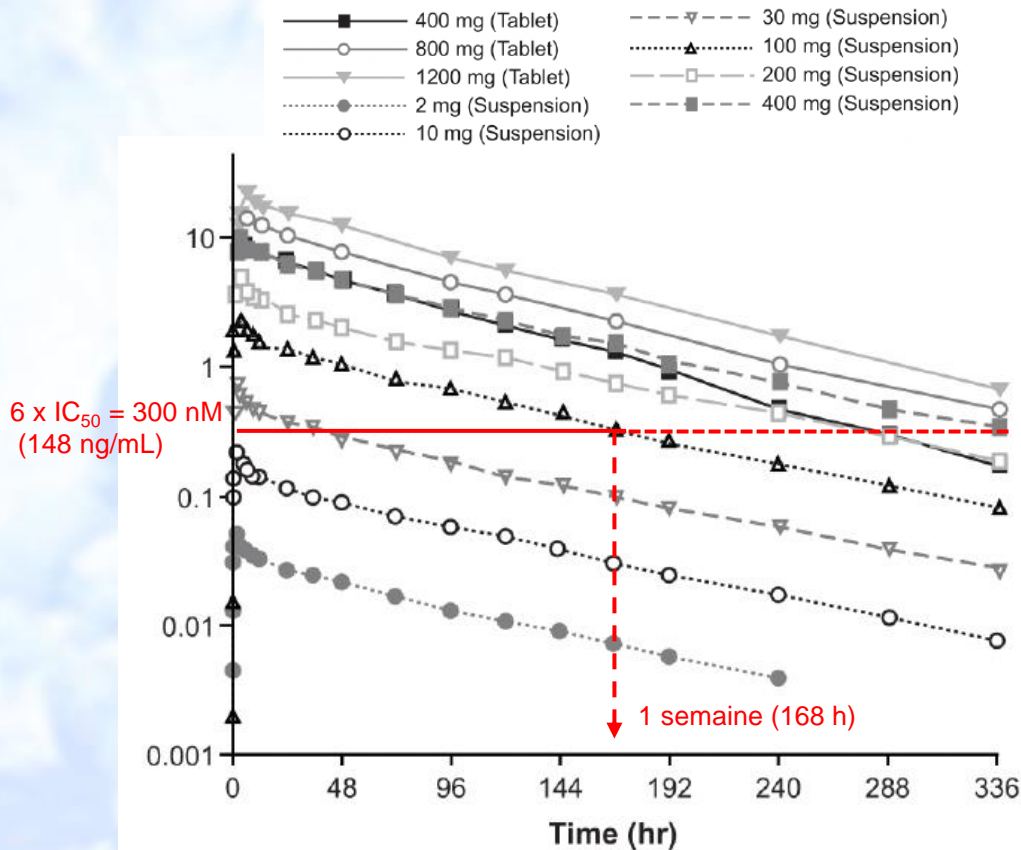
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- La co-administration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 CYP3A est contre-indiquée car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de doravirine sont attendues, qui peuvent diminuer l'efficacité.

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients
- La co-administration avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 CYP3A est contre-indiquée car des diminutions significatives des concentrations plasmatiques de MK-8507 sont attendues, qui peuvent diminuer l'efficacité.

Assessment Report Pifeltro, 20 September 2018. Anderson MS et al. *Antivir Ther.* 2015;20:397-405. Anderson MS et al. IWCPHIVHT; May 26-28, 2015. Washington, DC. Khalilieh S et al. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(6):777-783. Anderson MS et al. ICAAC; September 10-13, 2013. Khalilieh SG et al. CROI; February 13–16, 2017: Seattle, WA. Khalilieh S et al. IAS; July 23-26, 2017; Paris, France. Khalilieh S et al. ICAAC/ICC; September 17-21, 2015 San Diego, CA. Yee K et al. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):659-667. Behm MO et al. *Clin Drug Investig.* 2017;37(6):571–579. Ankrom W et al. CROI; February 13–16, 2017: Seattle, WA; *Ankrom W, AAC 2021*

Profils PK plasma de MK-8507 (μM) chez le sujet sain (étude de doses)

Profils PK plasma de MK-8507 (Moy Geo; μM) (n = 6 sujets/dose)



?

Structure chimique MK-8507
MM = 493,33 g/mol

PK plasma de MK-8507 à peu près proportionnelle à la dose orale entre 2 et 1200 mg QW :

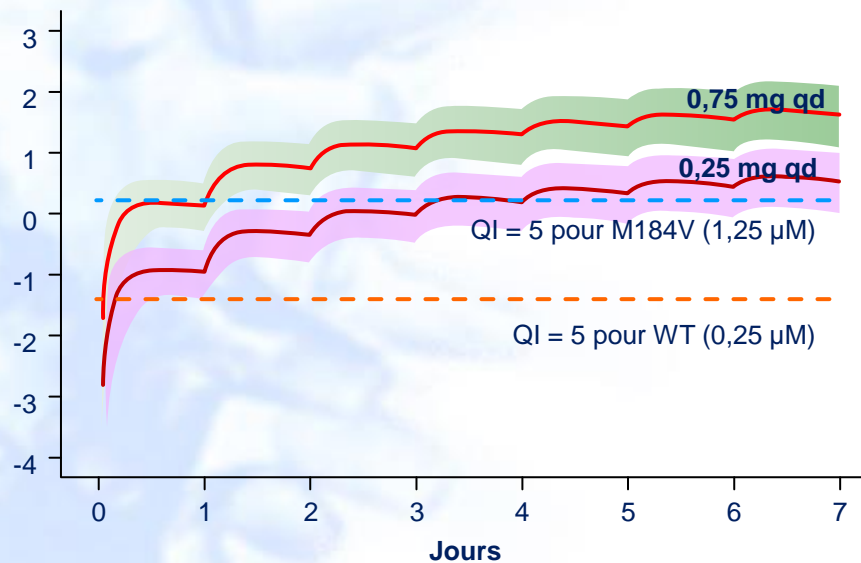
Résultats des études PK vs PCB :

- Dose unique orale croissante de 2 à 400 mg du
- Dose unique orale croissante de 400 à 1200 mg du
- Doses répétées orales de 100 à 400 mg QW pdt 3 semaines

➔ **Choix de dose orale de MK-8507 > 100 et ≤ 400 mg QW**

Islatravir : sélection de la dose orale pour les essais de phase 3

Simulations PK intracellulaires d'ISL-TP
(Log de conc $\mu\text{M}/\text{PBMC}$) en fonction de la dose
selon la sensibilité du VIH (WT ou M184V)



Conclusions

- ISL dosé à 0,75 mg qd entraîne des concentrations d'ISL-TP efficaces sur des VIH M184V après 2 doses alors qu'il faut 5 doses pour ISL 0,25 mg
- Dans le modèle de PK population incluant plus de 5 000 patients, les simulations concluent à des **quotients inhibiteurs > 5 chez plus de 90 % des participants**, permettant une efficacité antivirale y compris pour des VIH mutés sur la RT
- **ISL 0,75 mg qd + DOR 100 mg qd est l'association testée en phase 3** chez les patients VIH+ prétraités et contrôlés

Islatravir : sélection de la dose orale pour les essais de phase 3

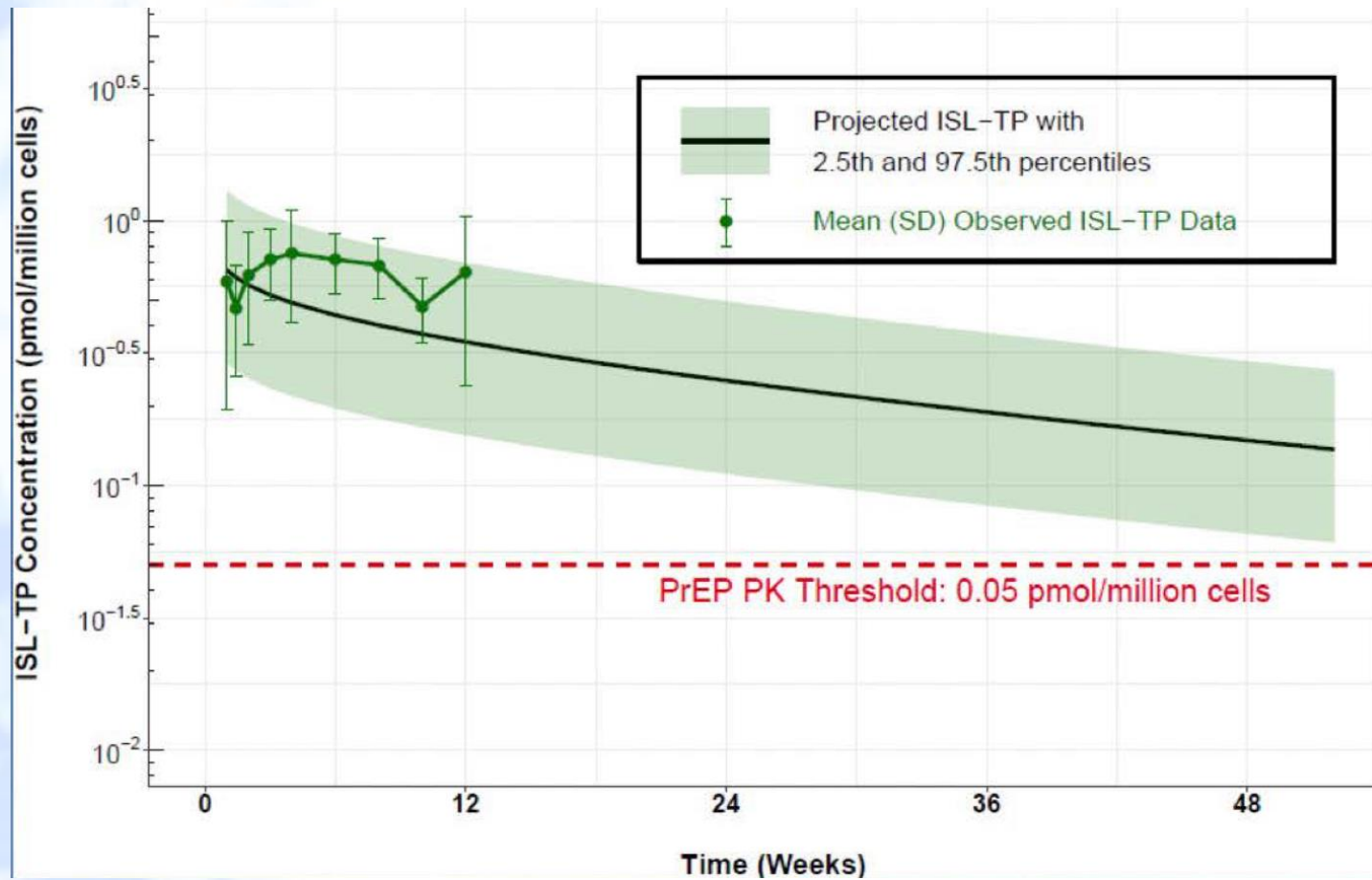
- **Rappels** : une dose unique de 0,5 mg d'ISL génère des concentrations intracellulaires d'ISL-TP de l'ordre de 0,05 pmol/10⁶ cellules et des Quotients Inhibiteurs ≥ 5 à l'origine d'une efficacité antivirale robuste
- **Méthode**
 - Modèle de PK de population développé à partir des études de phase 1 et de phase 2 pour simuler les expositions intracellulaires d'ISL-TP pour une analyse PKPD et une analyse sur différents variants résistants aux INTI

Dose d'ISL (mg) (monothérapie en dose unique)	Décroissance de CV à J7 corrigée par placebo
30	- 1,57
10	- 1,64
2	- 1,32
1	- 1,28
0,5	- 1,18

INTI / forme active	Dose (mg)	CI ₅₀ (fmol/10 ⁶ cellules) (Moy +/-ET)	C _{min} (fmol/10 ⁶ cellules) Moy (CV%)	n	Quotient Inhibiteur WT (IC 90 %)
ISL/ISL-TP	0,75 qd	9,74 ± 4,06	J1 = 200 (22) J8 = 1 100 (25) SS = 1 600 (35)	90 90 30	21 (10-31) 113 (73-152) 164 (106-223)
3TC/3TC-TP	150 bid/ 300 qd	635 ± 331	SS = 2 620 (112)	68	4,13 (1,47-6,79)
FTC/FTC-TP	200 qd	113	SS = 4 160 (63,7)	64	36,9 (32,1-41,7)
TAF/TFV-DP	25 qd	41,5 ± 19,7	SS = 311 (19,8)	160	7,48 (3,37-11,6)
TDF/TFV-DP	300 qd	41,5 ± 19,7	SS = 95,0 (59,7)	63	2,29 (1,00-3,58)

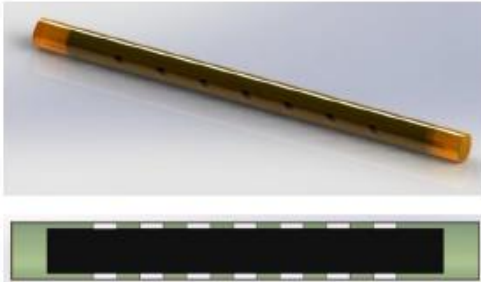
SS : état d'équilibre

PrEP anti-VIH-1 annuelle avec implants d'ISL (2)



Implants sous-cutanés

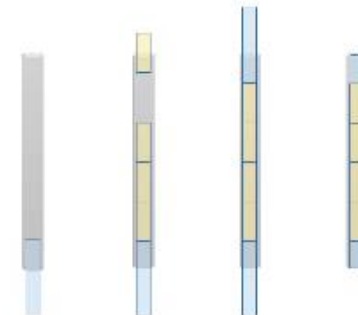
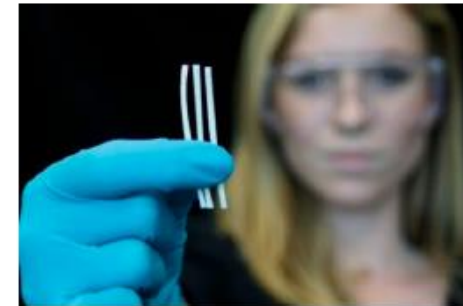
Oak Crest (removable)



RTI (biodegradable)



SLAP-HIV (removable)



AMM de cabotégravir et rilpivirine IM Q2M

« Uniquement en association, dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes virologiquement contrôlés, sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et INI »

Comprimés



Cabotégravir 30 mg
(Vocabria®)



Rilpivirine 25 mg
(Edurant®)

Suspensions injectables à libération prolongée



Cabotégravir 600 mg/3mL - Rilpivirine 900 mg/3mL
(VOCABRIA®)



Cabotégravir 400 mg/2mL - Rilpivirine 600 mg/2mL
(REKAMBYS®)

Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration tous les 2 mois chez les patients adultes

	Instauration orale	Injections d'initiation IM	Injections d'entretien IM
Médicament	Pendant le mois 1 (au moins 28 jours)	Au mois 2 et au mois 3	Mois 5 et suivants
Rilpivirine	25 mg une fois par jour	900 mg une fois par mois	900 mg tous les 2 mois
Cabotégravir	30 mg une fois par jour	600 mg une fois par mois	600 mg tous les 2 mois

HAS, Commission de la Transparence, 17 février 2021
VOCABRIA® et REKAMBYS® RCP 2021

Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine : a multivariable analysis

Objective: Efficacy and safety of long-acting cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) dosed intramuscularly every 4 or 8 weeks has been demonstrated in three Phase 3 trials. Here, factors associated with virologic failure at Week 48 were evaluated *post hoc*.

Design and methods: Data from 1039 adults naive to long-acting CAB+RPV were pooled in a multivariable analysis to examine the influence of baseline viral and participant factors, dosing regimen and drug concentrations on confirmed virologic failure (CVF) occurrence using a logistic regression model. In a separate model, baseline factors statistically associated with CVF were further evaluated to understand CVF risk when present alone or in combination.

Results: Overall, 1.25% ($n = 13/1039$) of participants experienced CVF. Proviral RPV resistance-associated mutations (RAMs), HIV-1 subtype A6/A1, higher BMI (associated with Week 8 CAB trough concentration) and lower Week 8 RPV trough concentrations were significantly associated ($P < 0.05$) with increased odds of CVF (all except RPV trough are knowable at baseline). Few participants (0.4%) with zero or one baseline factor had CVF. Only a combination of at least two baseline factors (observed in 3.4%; $n = 35/1039$) was associated with increased CVF risk (25.7%, $n = 9/35$).

Conclusion: CVF is an infrequent multifactorial event, with a rate of approximately 1% in the long-acting CAB+RPV arms across Phase 3 studies (FLAIR, ATLAS and ATLAS-2M) through Week 48. Presence of at least two of proviral RPV RAMs, HIV-1 subtype A6/A1 and/or BMI at least 30 kg/m² was associated with increased CVF risk. These findings support the use of long-acting CAB+RPV in routine clinical practice.

Facteurs associés à l'échec de CAB + RPV LA

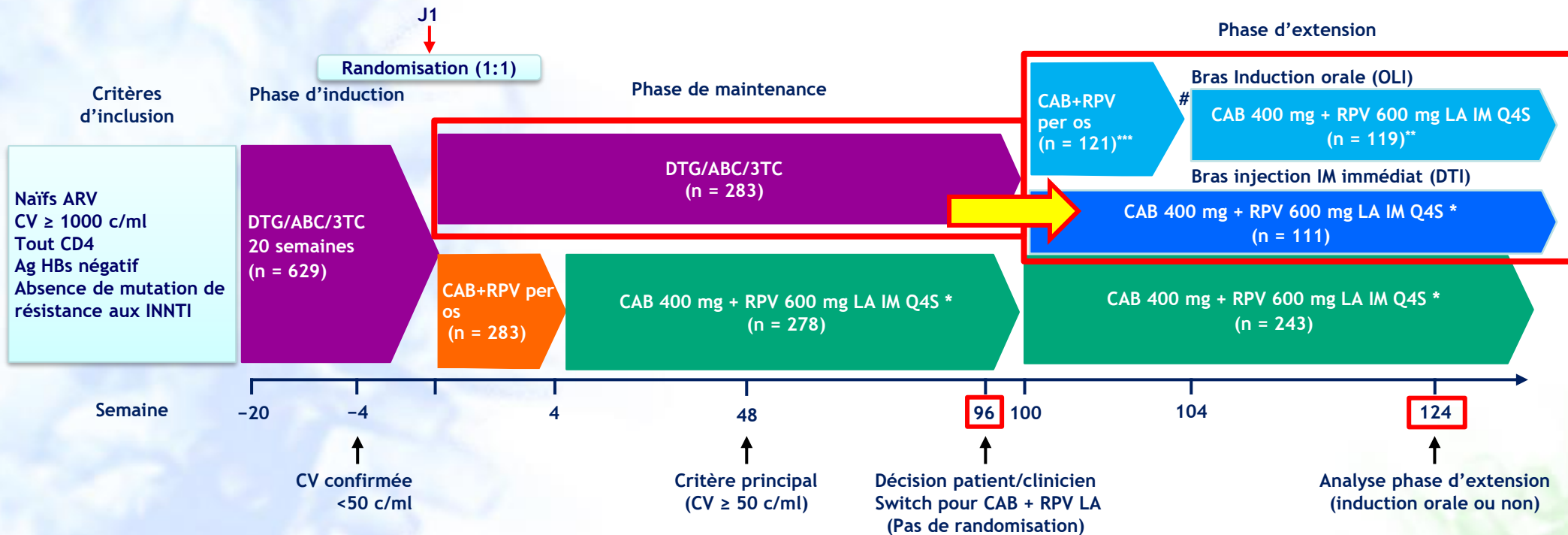
	Modèle final OR (IC 95 %), p
Mutations de résistance RPV à J0	37,24 (8,44 - > 99), p < 0,001
Concentration plasmatique RPV à S8	4,17 (1,59 - 11,11), p = 0,004
Sous-type VIH-1 A6/A1	6,59 (1,82 - 25,26), p = 0,005
IMC (kg/m ²) à J0	1,13 (1,03 - 1,25), p = 0,014

Prévalence des facteurs virologiques de risque d'échec de la bithérapie CAB + RPV LA

- **Méthode :**
 - Analyse des séquences de TI et intégrase de virus de patients naïfs d'ARV (bases de séquences de 3 hôpitaux de l'AP-HP)
- **Résultats :**
 - Prévalence de virus avec 1 des 2 facteurs virologiques de risque d'échec → 10,1 % de virus A6/A1 OU résistant à RPV
 - Prévalence de virus avec 2 facteurs virologiques de risque d'échec → < 0,5 % de virus A6/A1 ET résistant à RPV

Essai FLAIR OLI : CAB LA + RPV LA toutes les 4 semaines avec ou sans induction per os - Résultats à S124 (1)

- Essai de phase 3, randomisé, multicentrique, sans insu, de non-infériorité

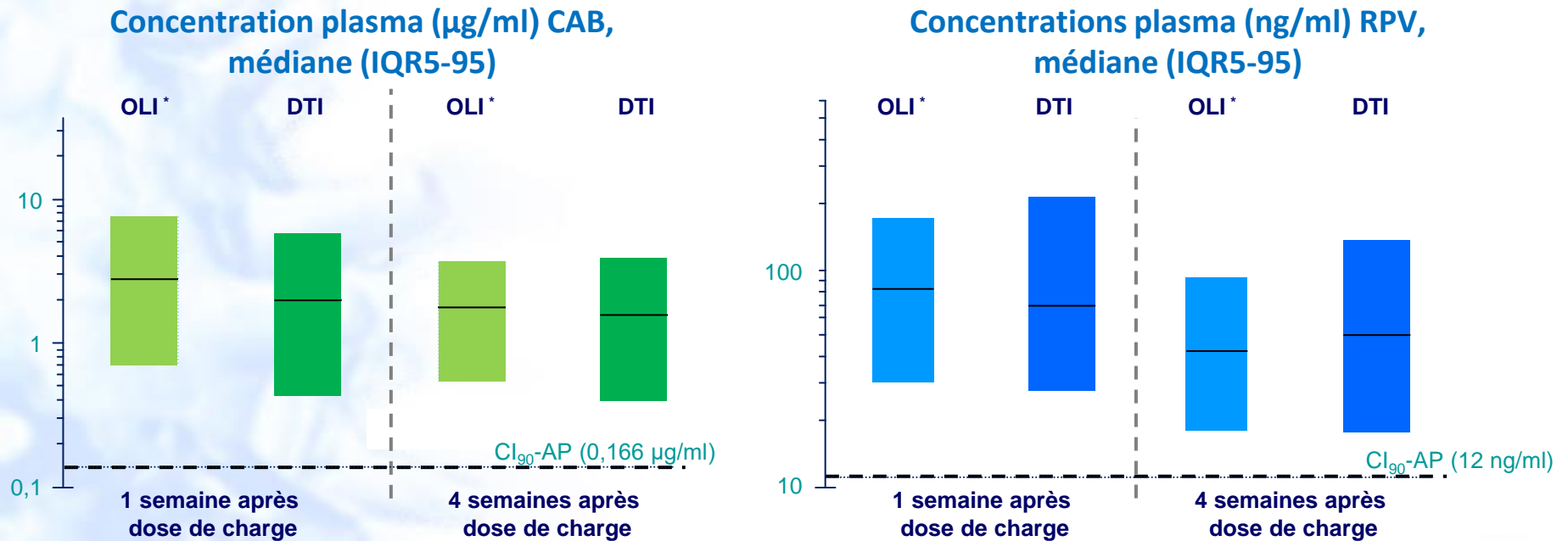


* Dose de charge CAB 600 mg + RPV 900 mg LA

** 2 arrêts (déménagement, grossesse)

Choix déterminé par le patient et le médecin

Essai FLAIR OLI : CAB LA + RPV LA toutes les 4 semaines avec ou sans induction per os - Résultats à S124 (3)



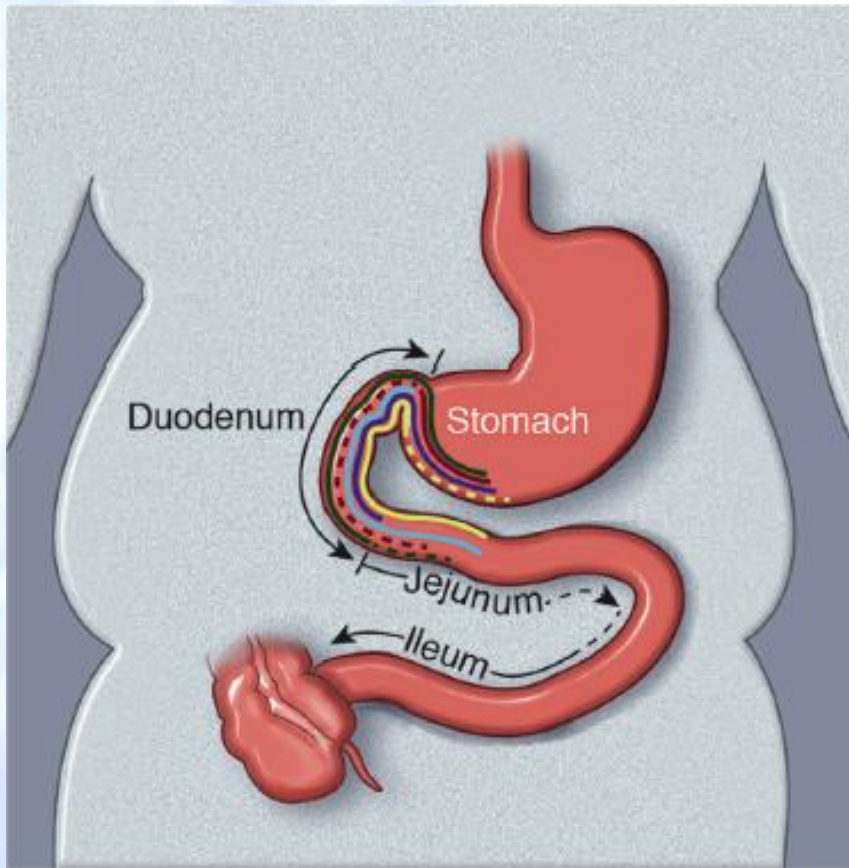
* Données historiques = participants randomisés dans la phase de maintenance par CAB + RPV LA

- A titre indicatif, à la fin de la phase de lead in orale (S104), les moyennes géométriques (5^{ème} et 95^{ème} percentiles) des **Cmin de CAB** sont de l'ordre de **5,12 µg/mL (2,76-9,65)** et **Cmin de RPV** de **84,5 ng/mL (37,6-227,0)** et comparables à celles de la phase de *lead in* orale classique (S4). Par ailleurs, après la 1^{ère} LA IM (S4), les Cmin de **CAB** sont de l'ordre de **1,43 µg/mL (0,40-3,90)** et **Cmin de RPV** de **48,9 ng/mL (17,7-138,0)**.

CI_{90} -AP : concentration inhibitrice 90 % ajustée à la liaison aux protéines

Interactions médicamenteuses modifiant l'absorption

Sites d'absorption digestive des médicaments

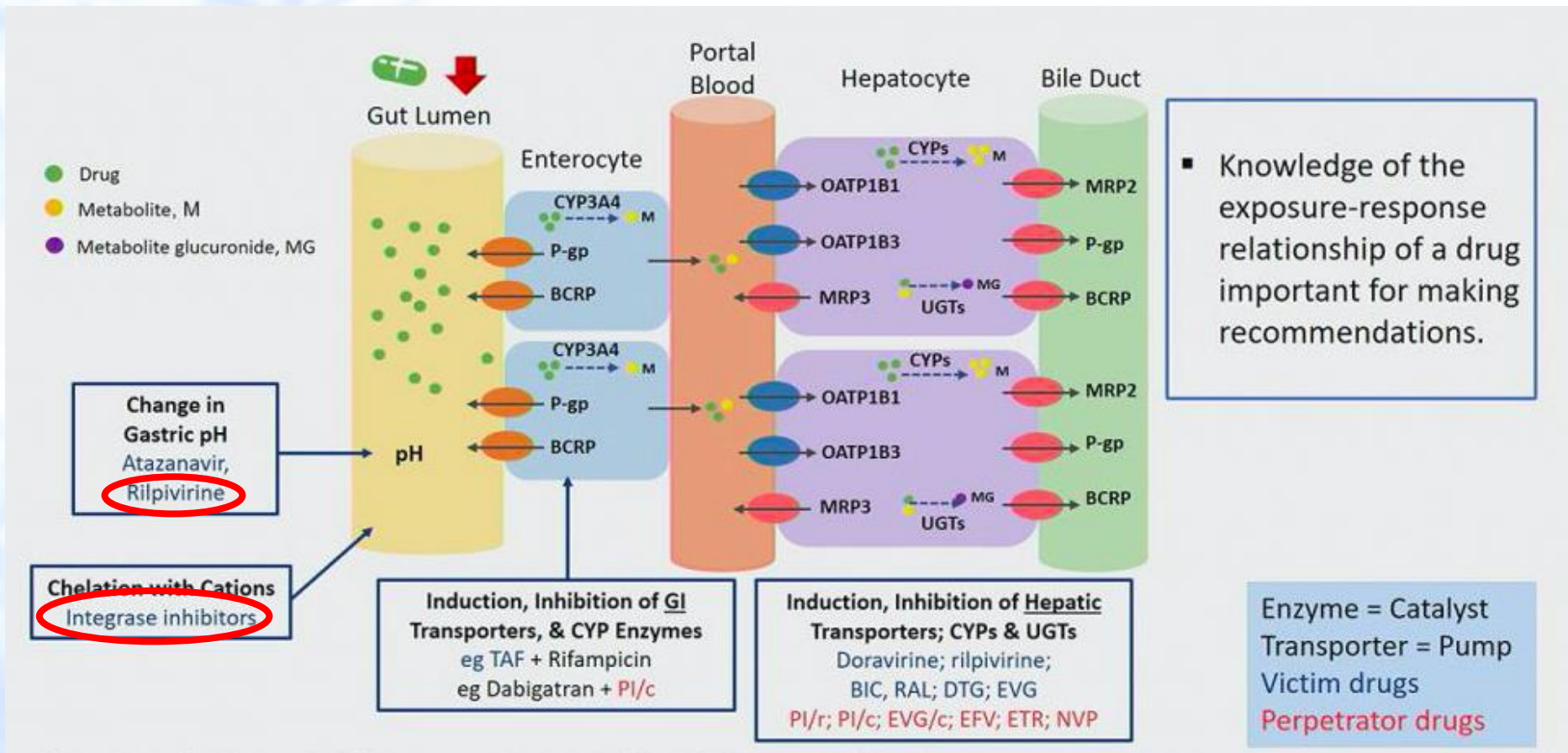


Martin KA, Am J Med, 2017

- Nombreux mécanismes possibles au niveau du tube digestif :
 - Complexation
 - Modification du pH gastrique
 - Modification de la vidange gastrique
 - Modification du péristaltisme intestinal
 - Altération de la flore intestinale
 - Modification du transport entérocytaire

Peytavin G, Journées d'échanges en chirurgie bariatrique, 2021

Mécanisme des principales interactions



Recommendations Based on Predicted Drug Interactions With CAB + RPV LA

Concomitant drug class (drug name)	Anticipated effect on concentration of CAB + RPV LA or concomitant drug	Clinical comment
Strong UGT1A1/CYP3A inducers (rifampin,* carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, and rifapentine)	Decreased CAB and RPV concentrations	Co-administration is contraindicated due to potential for loss of therapeutic effect and development of resistance
Moderate and weak UGT1A1/CYP3A4 inducers (e.g. rifabutin*)		
UGT1A1 inhibitors (e.g. erlotinib, sorafenib)	No clinically relevant drug interaction expected	No dose adjustment necessary
CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole)		No clinically relevant drug interaction expected
Antacids containing polyvalent cations (e.g., Mg, Al, or Ca) Calcium supplements Iron supplements		No drug interaction expected with CAB + RPV LA (parenteral dosing bypasses GI tract)
Proton pump inhibitors (e.g. lansoprazole, esomeprazole, omeprazole, pantoprazole)		
Histamine-2 receptor antagonists (e.g. cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine)		
Statins (e.g. atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin)	Statins are mostly substrates of CYP3A4, BCRP, and OATP No drug interaction expected	
HBV medications (e.g. adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide)	HBV medications are primarily excreted in urine and are substrates of BCRP, Pgp, and OCT No drug interaction expected	No dose adjustment necessary
HCV medications† (e.g. ledipasvir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir, grazoprevir)	HCV medications are mostly substrates of CYP3A4, BCRP, OATP, and Pgp No drug interaction expected	
Opioid dependence treatments (e.g. methadone, buprenorphine)	Methadone and buprenorphine are metabolized by CYP3A4 Clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients	

ORAL ROUTE

*Interaction studied.

†CAB + RPV LA has not been studied in patients with hepatitis B co-infection.

Weight Increased: at Week 48 in FLAIR and ATLAS

- At Week 48, patients in FLAIR and ATLAS who received cabotegravir plus rilpivirine had a median weight gain of 1.5 kg; those in the CAR* group gained a median weight gain of 1.0 kg (pooled analysis).
- In the individual FLAIR and ATLAS studies, the median weight gain in patients receiving cabotegravir plus rilpivirine were 1.3 kg and 1.8 kg respectively, compared to 1.5 kg and 0.3 kg in patients receiving CAR.

* *current antiretroviral regimen.*

PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION VOCABRIA CABENUVA Rilpivirine Extended Release Injectable
Suspension

Date of Initial Approval: March 18, 2020 ViiV Healthcare ULC, 245, boulevard Armand-Frappier, Laval, Quebec, H7V 4A7

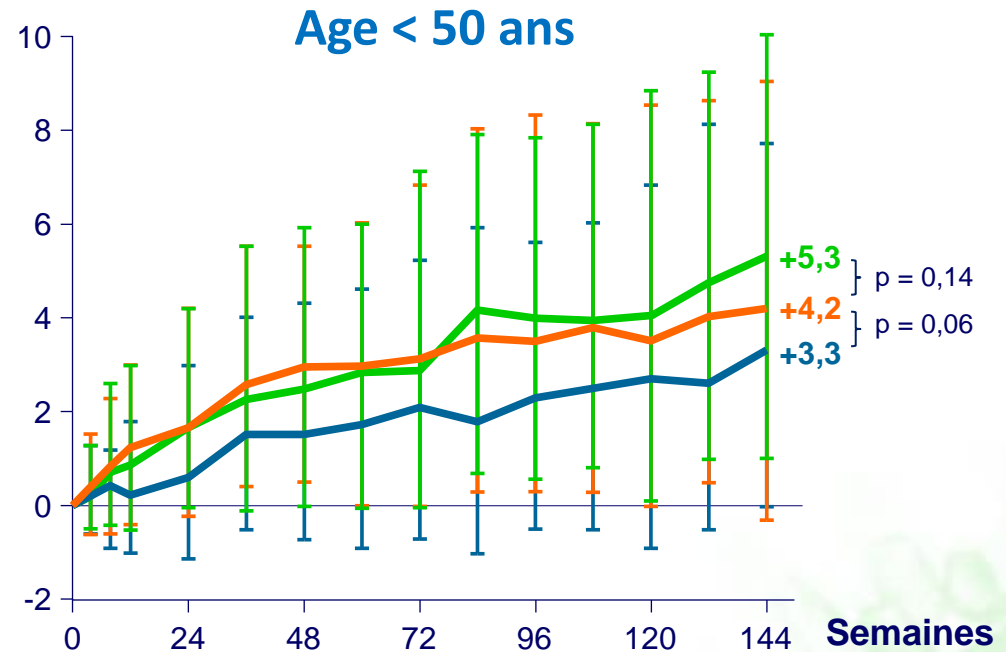
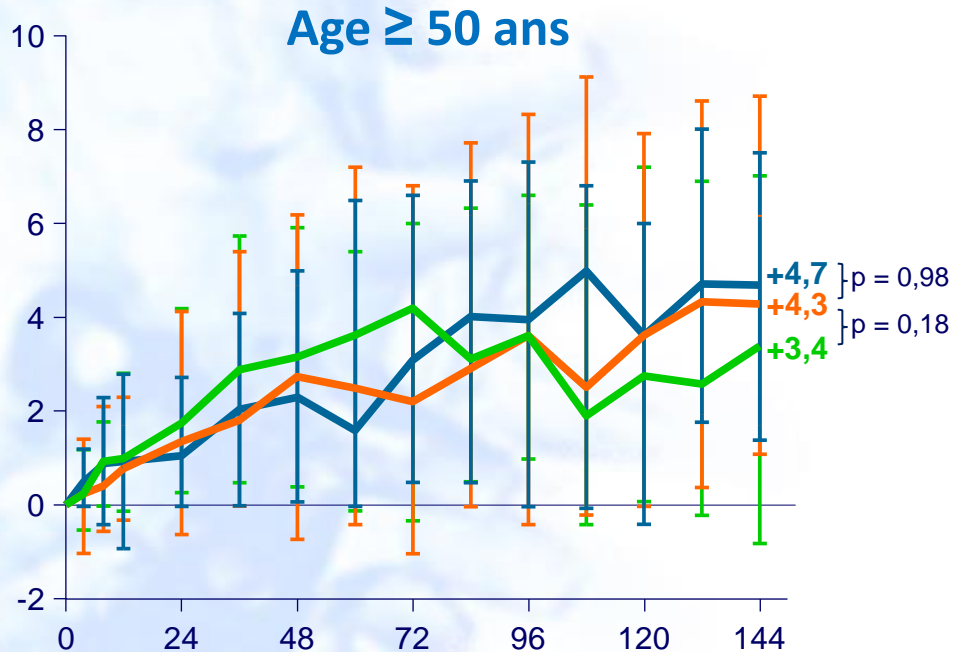
B/F/TAF en 1^{ère} ligne : évolution du poids chez les plus de 50 ans

Modification médiane du poids, kg (médiane, Q1-Q3)

— B/F/TAF (n = 96)

— DTG/ABC/3TC (n = 41)

— DTG + F/TAF (n = 59)



Recommandations pour le STP de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'IM à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® tous les 2 mois chez les patients VIH + (2)

Indications du STP et modalités

- Le prélèvement est réalisé sur tube héparinate de lithium sans gel (ou EDTA, compatible avec les échantillons prélevés pour la réalisation des charges virales VIH-1)
- **à la 4^{ème} semaine (S4) après initiation du traitement par voie orale**, correspondant à la fin de la phase de « lead-in », après la dernière dose orale, en période résiduelle (T>20h).
- **à la 8^{ème} semaine (S8) soit 4 semaines après la 1^{ère} injection IM**, juste avant la nouvelle administration
- dans les indications suivantes :
 - en cas **d'oubli ou d'injection(s) manquée(s)**, et ce avant la reprise du traitement comme définie dans les mentions légales
 - en cas **de surdosage**
 - en cas **d'échec virologique**
 - en cas de **découverte d'une grossesse sous traitement** : suivi de la cinétique de décroissance des concentrations après arrêt de la bithérapie injectable
 - en cas **d'interaction médicamenteuse** pouvant altérer significativement l'exposition de cabotégravir et/ou de rilpivirine
 - de manière répétée chez les patients présentant un **IMC \geq 30 kg/m² et/ou un sous-type viral A1/A6**
- Le dosage doit être effectué en résiduel, soit avant l'injection suivante ou avant la reprise du traitement selon les recommandations des monographies en cas d'injections manquées (préciser le délai d'interruption supposé)

<https://hivfrenchresistance.org>

Recommandations pour le STP de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'IM à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekombys® tous les 2 mois chez les patients VIH + (3)

Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine lors de l'administration orale puis intramusculaire à longue durée d'action tous les deux mois

	S4* Fin de la période de « lead-in » per os	S8** 4 semaines après la 1 ^{ère} injection IM	S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
Cabotégravir (ng/mL)	4600 [2800 ; 7500]	1500 [650 ; 2900]	1600 [800 ; 3000]	< 1120
Rilpivirine (ng/mL)	79.4 [31.8 ; 177]	42.0 [21.8; 78.9]	65.6 [36.9; 113]	< 32

*S4 : fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ;

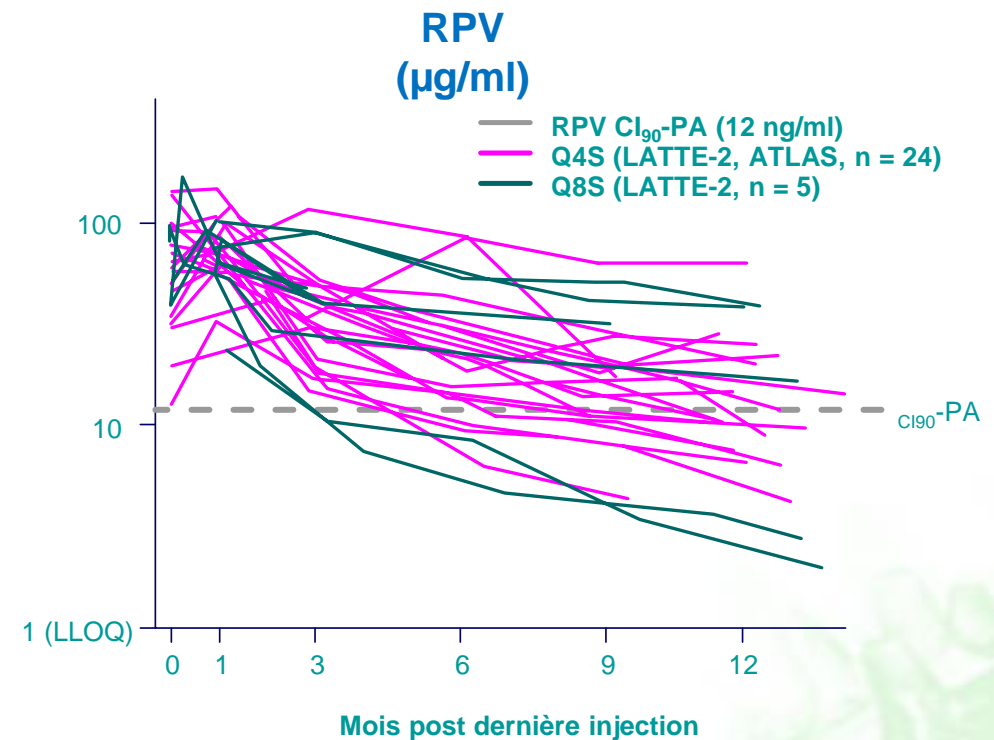
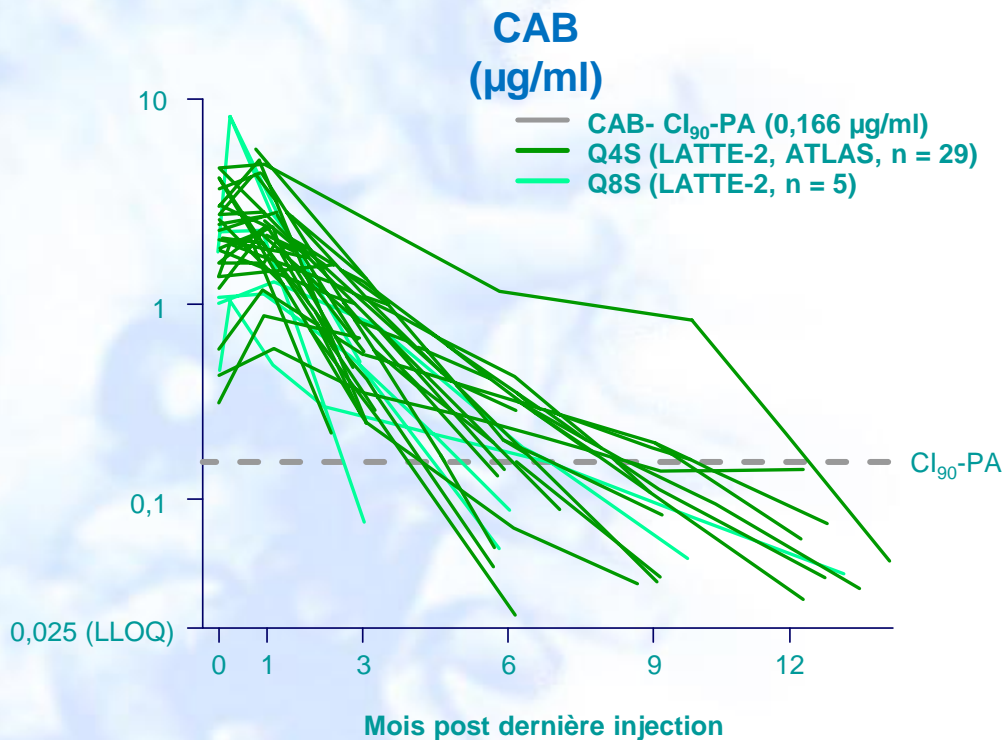
**S8 : 4 semaines après la 1^{ère} injection intramusculaire (IM) ;

‡estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (6,7); †Valeur correspondant au 1^{er} quartile des concentrations à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

Pour information, la concentration inhibitrice 90 % de la réplication virale ajustée à la liaison protéique ou CI_{90-ap} est respectivement de 166 ng/mL pour cabotégravir et de 12 ng/mL pour rilpivirine.

Cinétique d'élimination PK de CAB et RPV après interruption de Cabenuva® (2)

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



Cl_{90} -PA : Cl_{90} ajustée sur la fixation protéique

Recommendations for the Use of ARV Drugs in Pregnant Women with HIV Infection and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the US

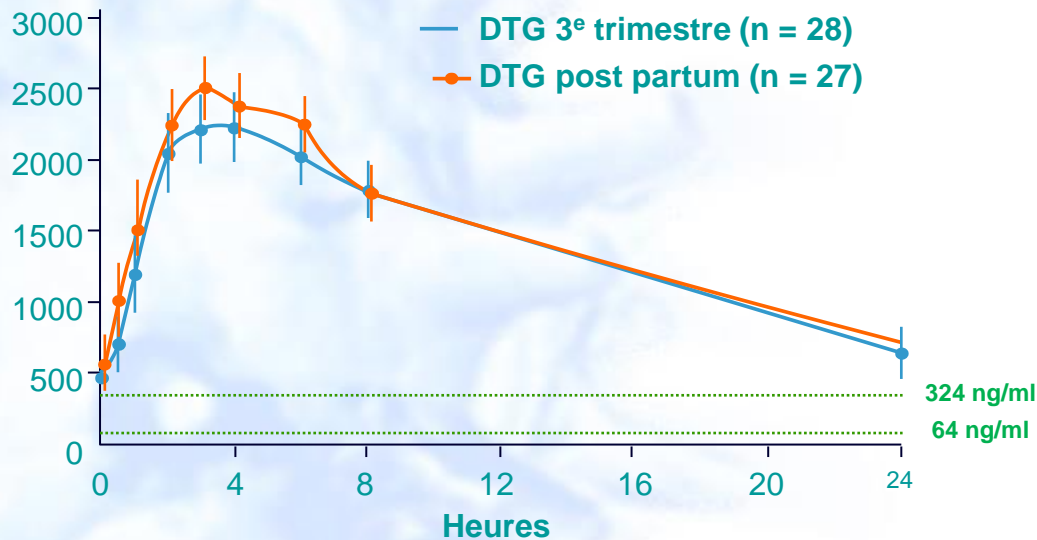
Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy

- The Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission (the Panel) recommends dolutegravir (DTG) as a Preferred antiretroviral (ARV) drug throughout pregnancy and now also recommends DTG as a Preferred ARV for women who are trying to conceive. This decision was based on updated data showing that the increased risk of neural tube defects (NTDs) associated with the use of DTG is very small and the advantages of DTG which include once-daily dosing, being generally well tolerated, and producing rapid, durable viral load suppression, which is important for maternal health and the prevention of perinatal HIV transmission.
- With this change, the Panel has removed DTG-specific recommendations, but added content about balancing the risks and benefits of specific ARV drugs in the face of limited data. The Panel continues to emphasize the importance of counseling and informed decision making regarding the use of DTG and all ARV drugs during pregnancy and for people who are trying to conceive and has revised the Counseling Guide in [Appendix C](#), accordingly.
- Lopinavir/ritonavir, formerly classified as an *Alternative* ARV is now *Not Recommended Except in Special Circumstances* based on data about increased risks of preterm delivery and small for gestational age infants (see [Antiretroviral Drug Regimens and Maternal and Neonatal Outcome](#)) as well as requirements for twice daily dosing and potential nausea and vomiting.
- The Panel recommends tenofovir alafenamide (TAF) as an *Alternative* nucleoside reverse transcriptase inhibitor for ARV therapy regimens now that additional data about the use and safety of TAF in pregnancy has become available.

Essai Dolphin-1 : EFV + 2 INTI versus DTG + 2 INTI chez des femmes enceintes VIH+ diagnostiquées au 3^{ème} trimestre de la grossesse (3)

PK DTG (ng/ml) au 3^{ème} trimestre et en post-partum (médiane J8)

Profil PK plasma (Moy géo, IC 90 %)



DTG ng/ml (médiane, extrêmes)

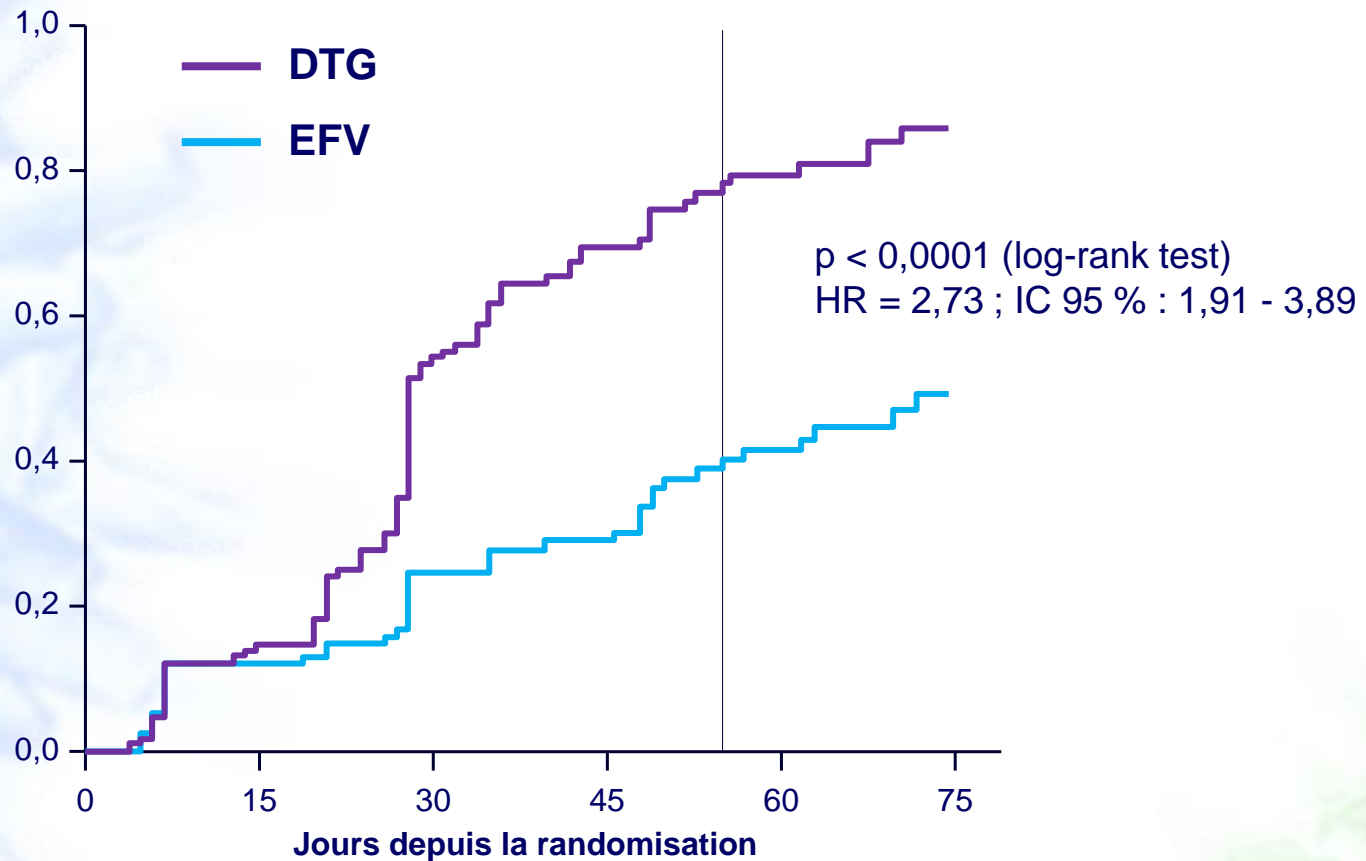
Paramètres PK	T3 grossesse (n = 28)	Post partum (n = 27)	RMG* (IC 90%)
ASC _{0-24h} (ng*h/ml)	35 322 (19 196-67 922)	37 575 (14 933-59 633)	0,95 (0,74-1,23)
C _{max} (ng/ml)	2 534 (1 462-3 986)	2 843 (1 398-4 224)	0,91 (0,82-1,01)
C _{min} (ng/ml)	642 (188-3 088)	696 (188-3 088)	0,93 (0,76-1,14)
DTG ≤ 324 ng/ml)	32 %	22 %	

- Pas de différence entre PK DTG 3^{ème} trimestre et post-partum car la visite post-partum était trop proche de l'accouchement, les modifications physiologiques de la grossesse n'étant pas encore résolues
- **Au 3^{ème} trimestre, 32 % des concentrations étaient inférieures à la concentration minimale efficace de 324 ng/ml**
- Rapport concentration maternelle/concentration sang cordon = 1,21 (0,51-2,11)

* RMG : rapport des moyennes géométriques (Intervalle de confiance à 90 %)

Essai DolPHIN-2 : DTG vs EFV initié en fin de grossesse (4)

Délai pour atteindre CV < 50 c/ml



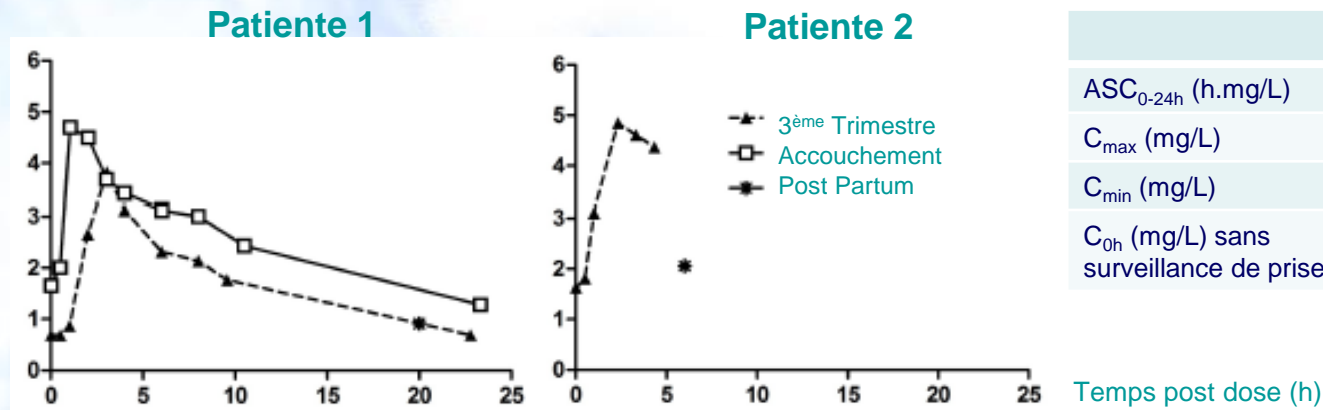
- **Durée médiane (IQR) sous traitement à l'accouchement : 55 jours (DTG 52 [30 - 74] ; EFV 59 [38 - 82])**

PK de BIC chez 2 patientes VIH+ enceintes (1)

- **Rappels des recommandations :**
 - BIC/FTC/TAF ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus (cf AMM)
- **Objectifs :**
 - Décrire la PK plasma de 2 patientes VIH+ enceintes
- **Méthodes :**
 - PK plasma intensive sur 24h au 3T et comparaison au PP
 - Estimation du transfert placentaire par le rapport des concentrations sang de cordon/maternel
 - Détermination des concentrations plasmatiques par LC-MS/MS (LLOQ 0,02 mg/L)
 - Analyse PK par WinNonlin 8.3
- **Résultats :**
 - 1 patiente noire de 33 ans et 106 kg, Switch pour BIC/FTC/TAF à 8 mois avant la conception
 - 1 caucasienne de 30 ans et 53 kg, Switch pour BIC/FTC/TAF à 2 mois après la conception
 - 2 Nnés en bonne santé, sans anomalies congénitales (bb 2^{nde} patiente petit poids)
 - CV plasma < 50 c/mL chez les 2 patientes à l'accouchement et PCR ADN négatives pour les 2 Nnés

PK de BIC chez 2 patientes VIH+ enceintes (2)

Profils PK et paramètres Plasma de BIC (mg/L) chez 2 patientes VIH+ enceintes au 3T, accouchement et PP

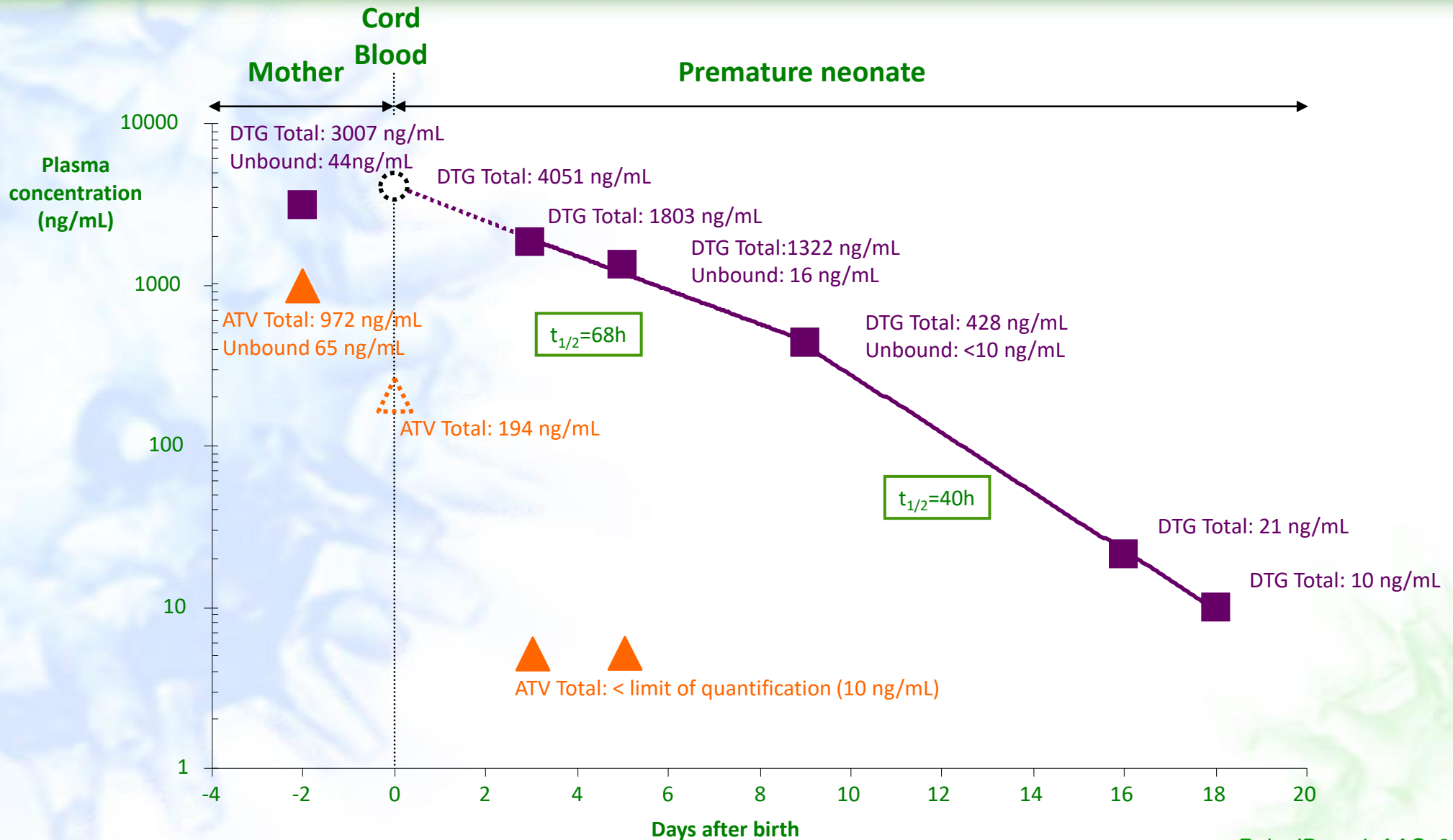


	Patiente 1 3T	Patiente 1 PP	Patiente 2 3T
ASC _{0-24h} (h.mg/L)	37,90	58,04	-
C _{max} (mg/L)	3,82	4,70	4,84
C _{min} (mg/L)	0,63	1,23	-
C _{0h} (mg/L) sans surveillance de prise	0,69	-	1,63

- Conclusions :**

- Comparé au Post Partum, une diminution de 35 %, 19 % et 49 % des ASC_{0-24h}, C_{max} et C_{min} est observée au 3^{ème} Trimestre (Patiente 1)
- Le transfert materno-foetal est de l'ordre de 1,49 (Patiente 1, 20h après la dernière prise) et 1,42 (Patiente 2, 7h après la dernière prise)

Pharmacokinetic of dolutegravir in a premature neonate after HIV treatment intensification during pregnancy

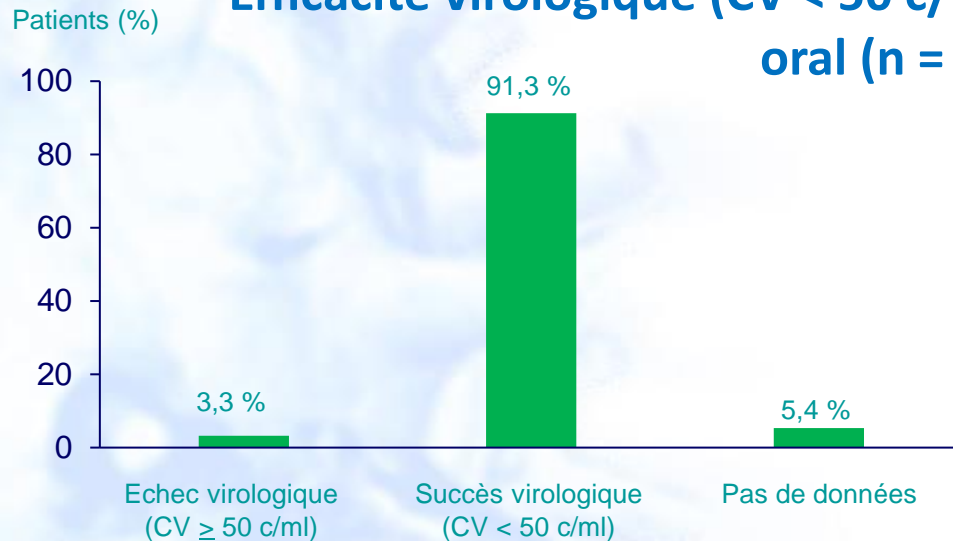


Devenir des patients après interruption de CAB RPV LA IM (1)

- **Objectifs :**
 - Décrire les résultats des patients qui interrompent CAB + RPV LA IM et sont éligibles à un suivi long terme de 12 mois dans les études ATLAS, ATLAS-2M (S96) et FLAIR (S124)
- **Méthodes :**
 - Inclusion de tous les patients ayant reçu au moins une dose de CAB + RPV LA IM
 - Analyse sur la base des caractères démographiques, raisons d'arrêt de traitement LA IM, devenir clinique incluant la tolérance et le traitement oral de relais
- **Résultats (médiane) :**
 - **150 patients** (9 % de l'ensemble des patients inclus dans les études ATLAS, ATLAS-2M et FLAIR)
 - **Caractéristiques :** 38 ans, 23 % (≥ 50 ans), 29 % femmes, 70 % caucasiens, 19 % noirs, IMC = 24,9 kg/m², 76 % 1 IM q1m et 24 % 1 IM q2m, 36,7 semaines (extrêmes 0,9 – 144) avant l'arrêt et 4,1 semaines avant le switch pour un traitement ARV oral
 - **Raisons d'arrêt de CAB + RPV LA IM :** Els (40 %), décision patient (23 %), manque d'efficacité (18 %) dont 19/27 échecs virologiques définis par 2 CV consécutives ≥ 200 c/ml, décision clinicien (7 %), déviation protocole (2 %) et inconnue (3 %)
 - Après switch vers un traitement oral ARV de relais : au total, 9 % des patients rapportent des Els en lien avec leur nouveau traitement ARV oral, sans arrêt mais en présence de concentrations plasmatiques décroissantes de CAB et RPV

Devenir des patients après interruption de CAB RPV LA IM (2)

Efficacité virologique (CV < 50 c/ml) à S52 du switch pour traitement oral (n = 92 patients)



- Switch chez environ 82 % des patients dans les 8 semaines suivant l'arrêt de CAB + RPV LA IM pour un traitement ARV oral par :
 - **INI (60 %)** : DTG (31 %), BIC (13 %), EVG (9 %) et RAL (7 %)
 - **IP (21 %)** : DRV/c (8 %), LPV/r (5 %), DRV/r (4 %), ATV/r (3 %) et ATV (1 %)
 - **INNTI (19 %)** : RPV (9 %), EFV (8 %), DOR (1 %), NVP (1 %) et ETR (1 %)

- **Conclusion :**

- Après environ 144 semaines de CAB + RPV LA IM, environ 9 % de l'ensemble des patients inclus dans les études ATLAS, ATLAS-2M et FLAIR arrêtent leur traitement majoritairement à la suite de la survenue d'EIs
- Bonne efficacité globale du traitement ARV oral de relais post arrêt LA IM

The Clinical Role and Cost-effectiveness of Long Acting Antiretroviral Therapy

Background. Long-acting antiretroviral therapy (LA-ART) is currently under development and could improve outcomes for human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals with poor daily ART adherence.

Methods. We used a computer simulation model to evaluate the cost-effectiveness of 3 LA-ART strategies vs daily oral ART for all: (1) LA-ART for patients with multiple ART failures; (2) second-line LA-ART for those failing first-line therapy; and (3) first-line LA-ART for ART-naive patients. We calculated the maximum annual cost of LA-ART at which each strategy would be cost-effective at a willingness to pay of \$100 000 per quality-adjusted life-year. We assumed HIV RNA suppression on daily ART ranged from 0% to 91% depending on adherence, vs 91% suppression on LA-ART regardless of daily ART adherence. In sensitivity analyses, we varied adherence, efficacy of LA-ART and daily ART, and loss to follow-up.

Results. Relative to daily ART, LA-ART increased overall life expectancy by 0.15–0.24 years, and by 0.51–0.89 years among poorly adherent patients, depending on the LA-ART strategy. LA-ART after multiple failures became cost-effective at an annual drug cost of \$48 000; in sensitivity analysis, this threshold varied from \$40 000–\$70 000. Second-line LA-ART and first-line LA-ART became cost-effective at an annual drug cost of \$26 000–\$31 000 and \$24 000–\$27 000, vs \$28 000 and \$25 000 for current second-line and first-line regimens.

Conclusions. LA-ART could improve survival of HIV patients, especially those with poor daily ART adherence. At an annual cost of \$40 000–\$70 000, LA-ART will offer good value for patients with multiple prior failures. To be a viable option for first- or second-line therapy, however, its cost must approach that of currently available regimens.

Keywords. HIV/AIDS; long-acting antiretroviral therapy; cost-effectiveness; modeling.

Merci de votre attention !