

# Suivi thérapeutique pharmacologique des antirétroviraux: **Pro vs Cons**

Rodolphe Garraffo  
MCU-PH en Pharmacologie et Toxicologie Médicales  
Faculté de Médecine et Hôpital Pasteur  
Pôle de biologie  
CHU de Nice

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique: Optimisation individuelle de la thérapie

- Maintenir pour chaque patient les concentrations d' ARVs , à l' état d' équilibre et pendant tout le traitement, à l'intérieur de bornes définies par leur index thérapeutique.
- Pour parvenir à cette individualisation de la posologie il faut:
  - connaître les relations concentrations (C) /effets (efficacité et/ou toxicité),
  - avoir validé, autant que possible, la réalité de l'apport clinique de cette approche
  - connaître l'existence d'éventuels polymorphisme génétiques (CYPs, transporteurs)
- La prévention des effets délétères doit-être un objectif prioritaire au même titre que l'optimisation de l'efficacité thérapeutique.
- Le STP concerne des molécules à faible index thérapeutique et repose d'abord sur la pratique de dosages réalisées avec des techniques analytiques sensibles, reproductibles et validées.

# Modalités générales de réalisation d'un STP

- Dosage systématique chez tous les patients:
  - de manière régulière et/ou aléatoire tout au long du traitement,
  - *en début de traitement une fois l'état d'équilibre atteint*
- **Dosages ciblés dans des circonstances particulières:**
  - en cas d'échec thérapeutique,
  - en cas d'effets indésirables significatifs,
  - dans les populations à risque,
  - lors d'associations médicamenteuses à risque.
- Dosages suivant un protocole précis, dans un but de recherche clinique

# Quel suivi pour quels ARVs?

## □ L'expérience acquise à ce jour concerne, pour l'essentiel, les IPs et les INNTIs:

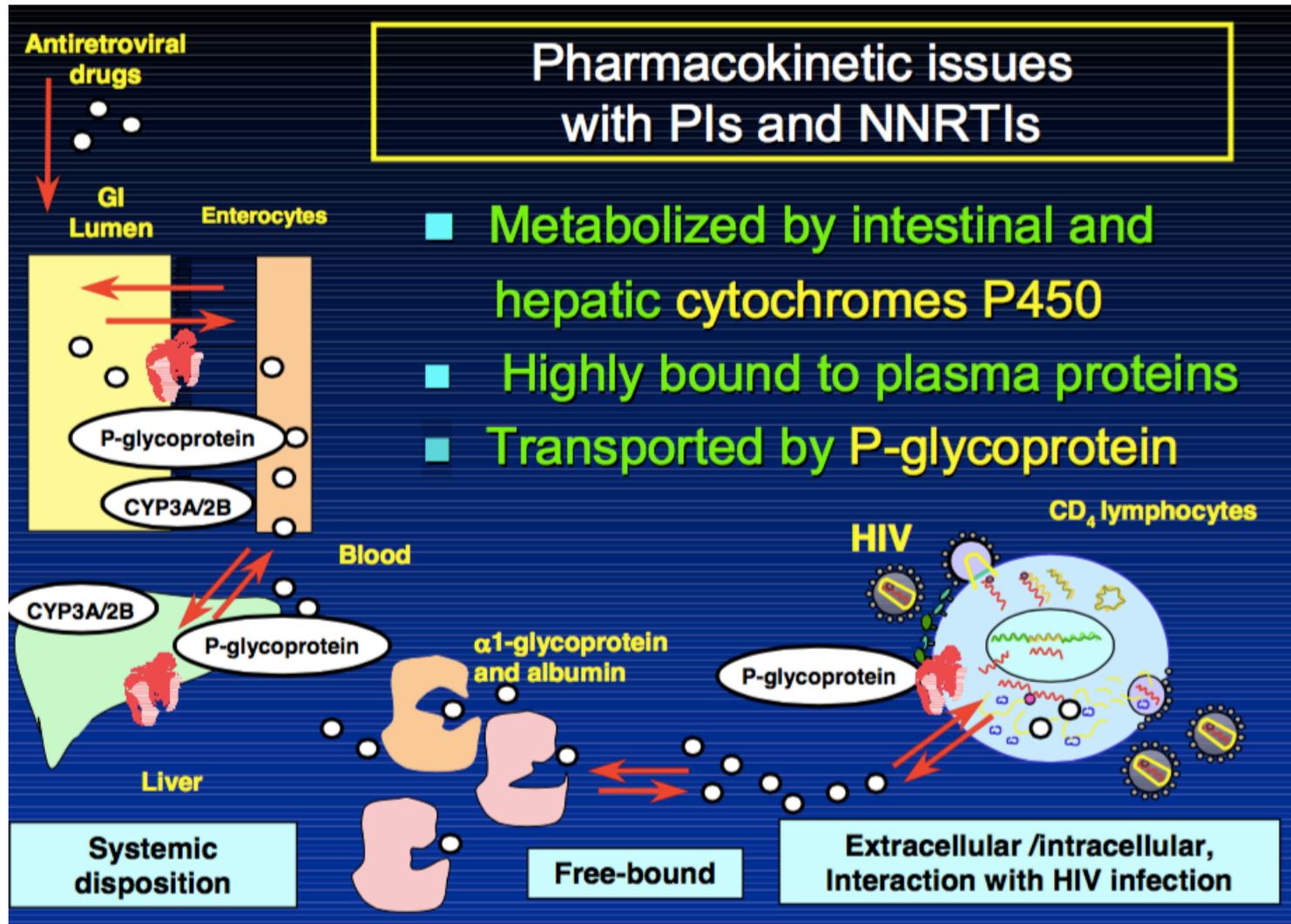
- réalisation de nombreux dosages
- relation [C]/effets définies de façon acceptable
- forme circulante = forme active
- concentration plasmatique est un reflet de la concentration auprès de la cible virale (à valider pour les sites sanctuaires).

## □ Les IPs et INNRTIs montrent un effet antiviral plutôt " temps-dépendant " :

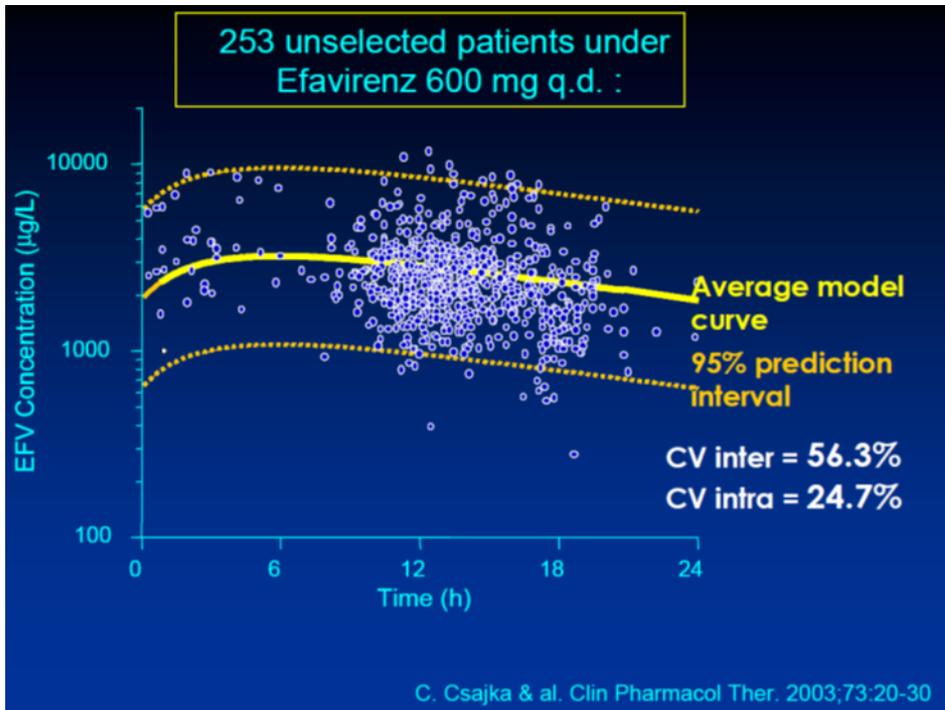
- Cela indique que l'intervalle entre deux administrations doit-être " couvert " par une  $[C] > IC_{50/90}$
- Ce qui justifie le suivi de l'activité antirétrovirale par la Crésiduelle (Crés)

## □ Un " niveau de preuve " satisfaisant doit-être apporté par des études pharmacocliniques chez des patients.

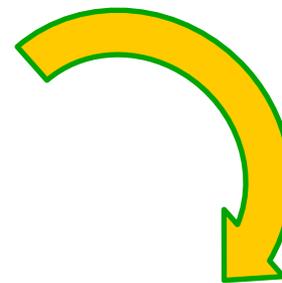
# Pourquoi la question du STP se pose-t-elle?



# Variabilité pharmacocinétique: nombreuses causes qu'il faut maîtriser



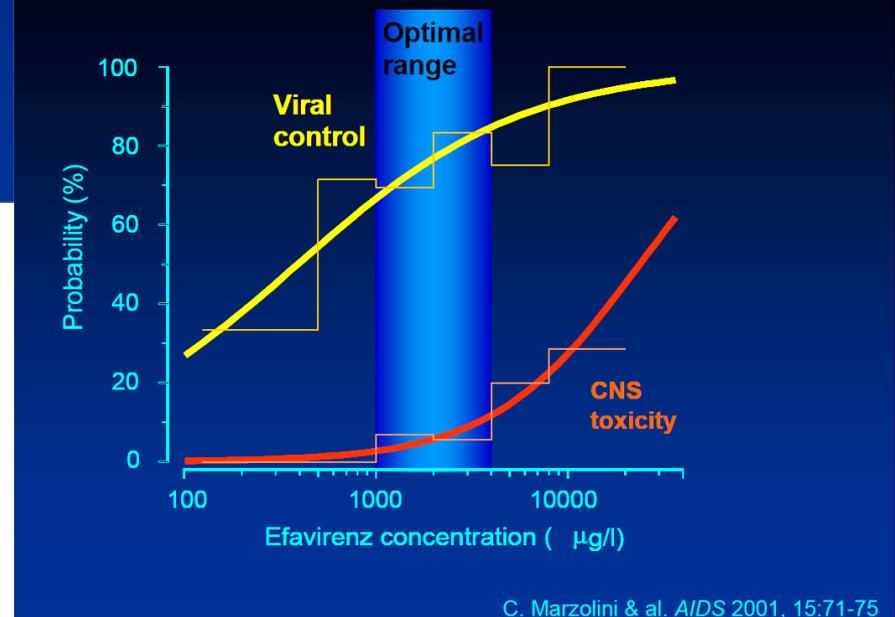
Importante variabilité (intra- et inter-) individuelle de la pharmacocinétique



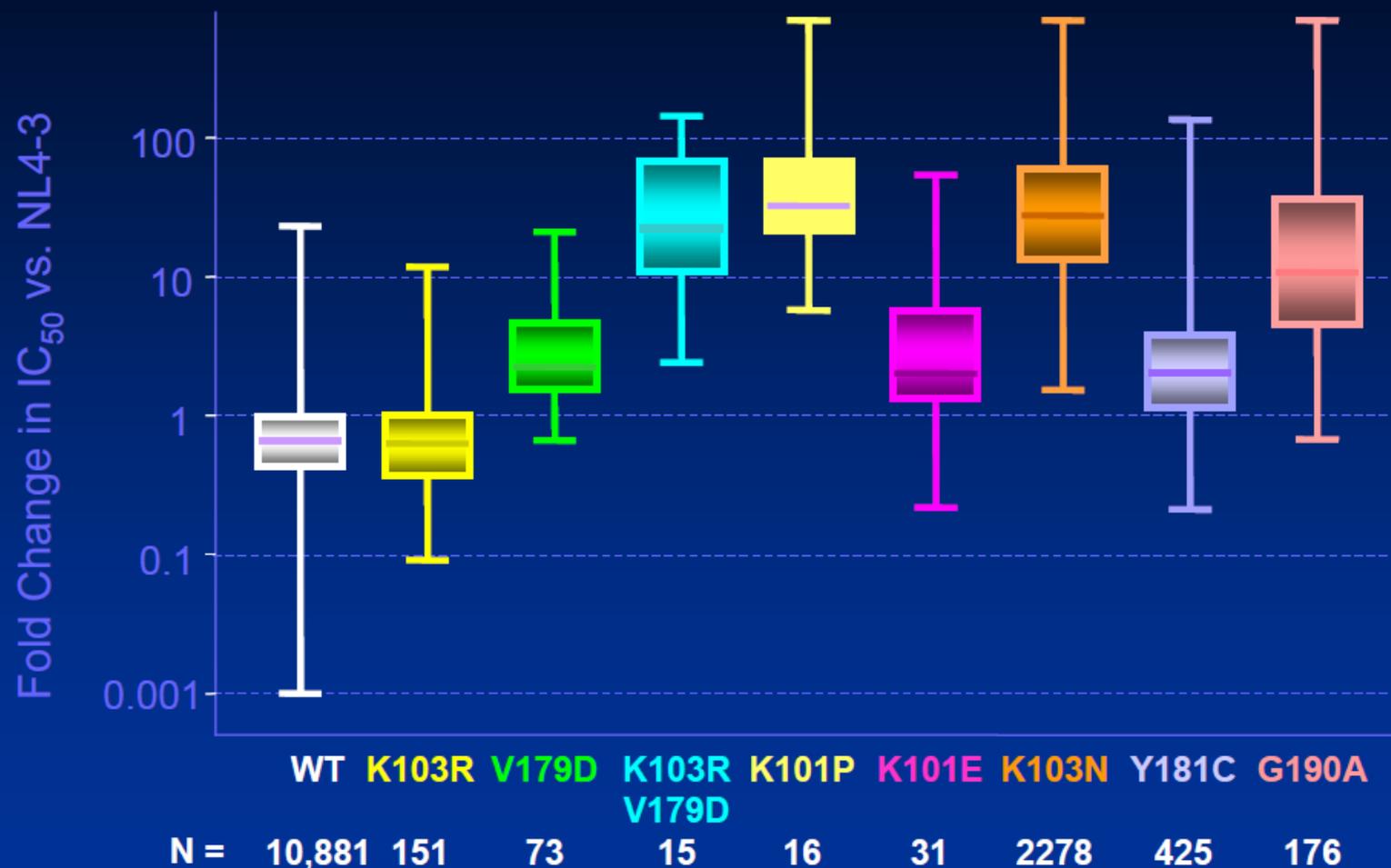
Conséquences sur:

- Efficacité
- Tolérance

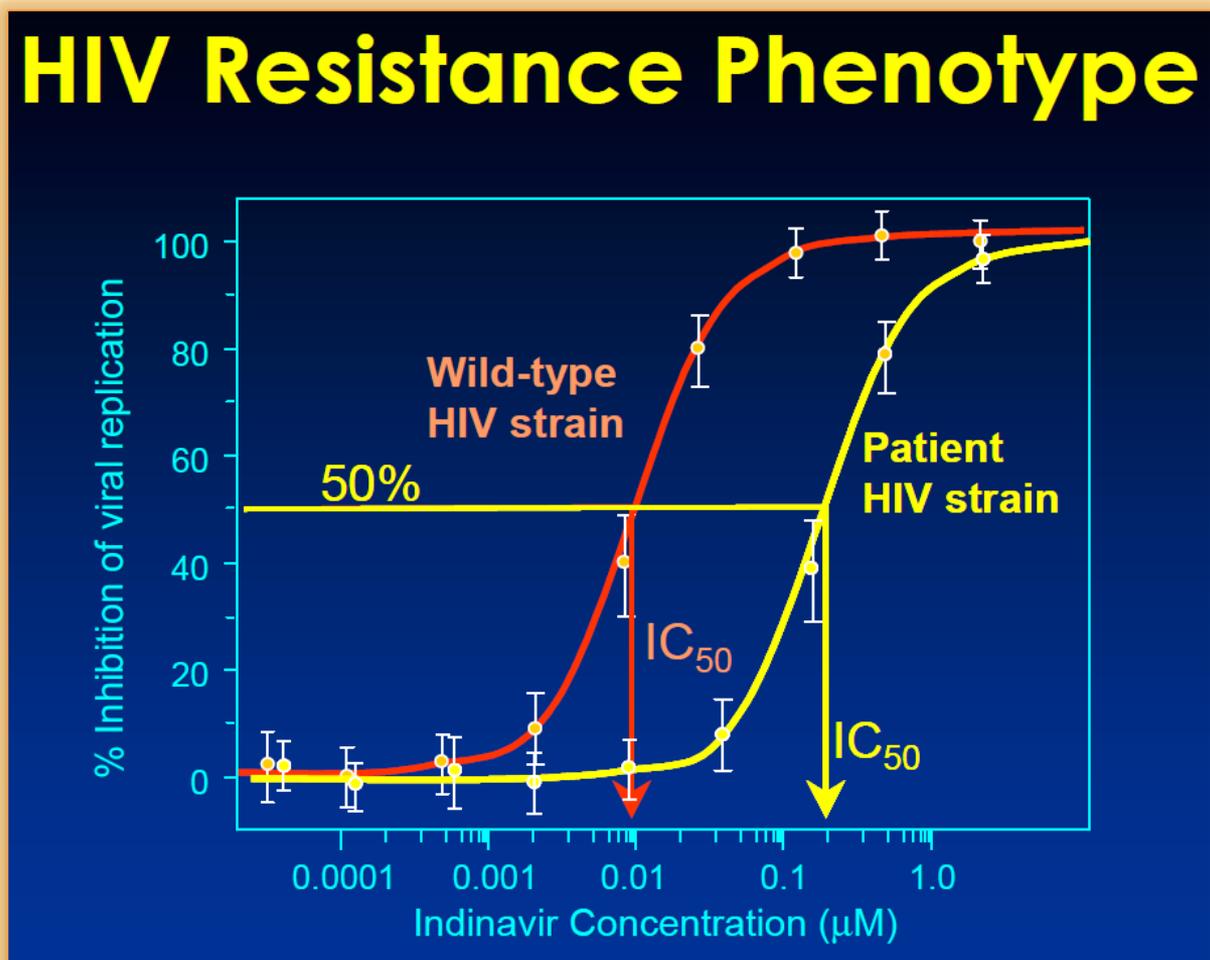
130 unselected patients under Efavirenz 600 mg q.d. :



# Et la sensibilité du virus?: Phénotype Virtuel



# Pourquoi faudra-t-il prendre en compte les relations PK/PD?



➔ La sensibilité virale n'est pas immuable dans le temps...  
la cible pharmacologique du STP doit donc s'adapter

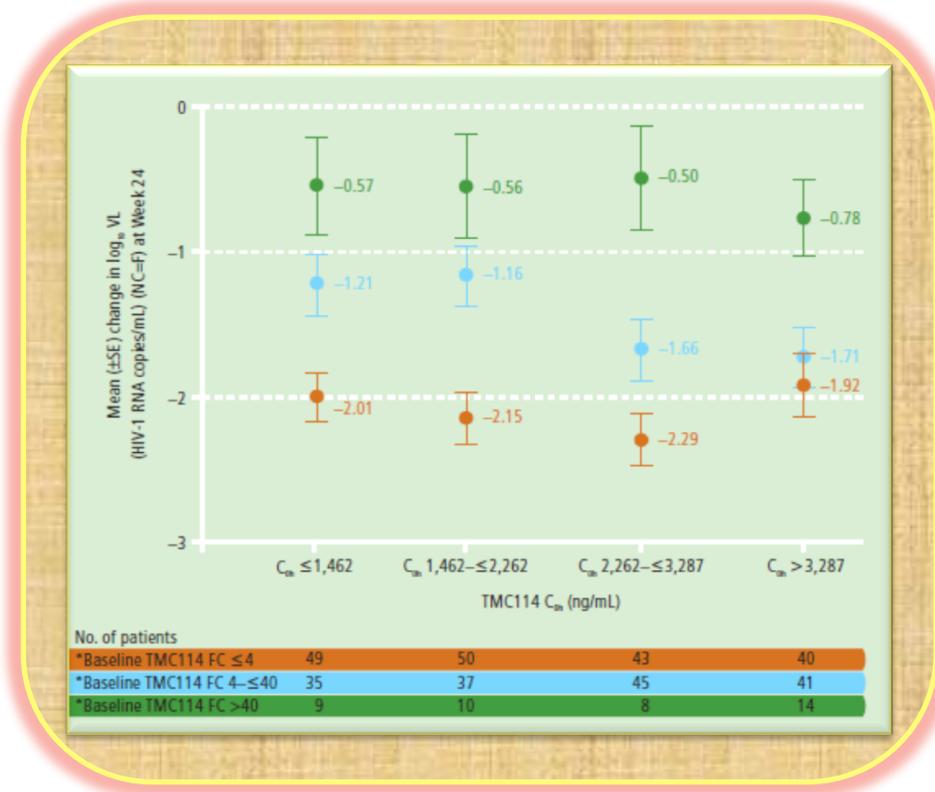
# Les concentrations cibles sont-elles constantes?

We examined factors associated with virological failure in 310 HIV-infected patients receiving atazanavir (ATV). Independent links identified with virological failure under ATV were virological failure history ( $P = 0.006$ ), ATV underdosing ( $P = 0.04$ ) and switch therapy ( $P = 0.01$ ). The optimal therapeutic ranges of ATV concentration were found to be from 300 ng/ml (or 180 for patients treated with switch therapy) to 650 ng/ml for C24 and from 1000 ng/ml (or 500 for patients treated with switch therapy) to 2000 ng/ml for C12.

(Lescure FX et al., AIDS 2010)

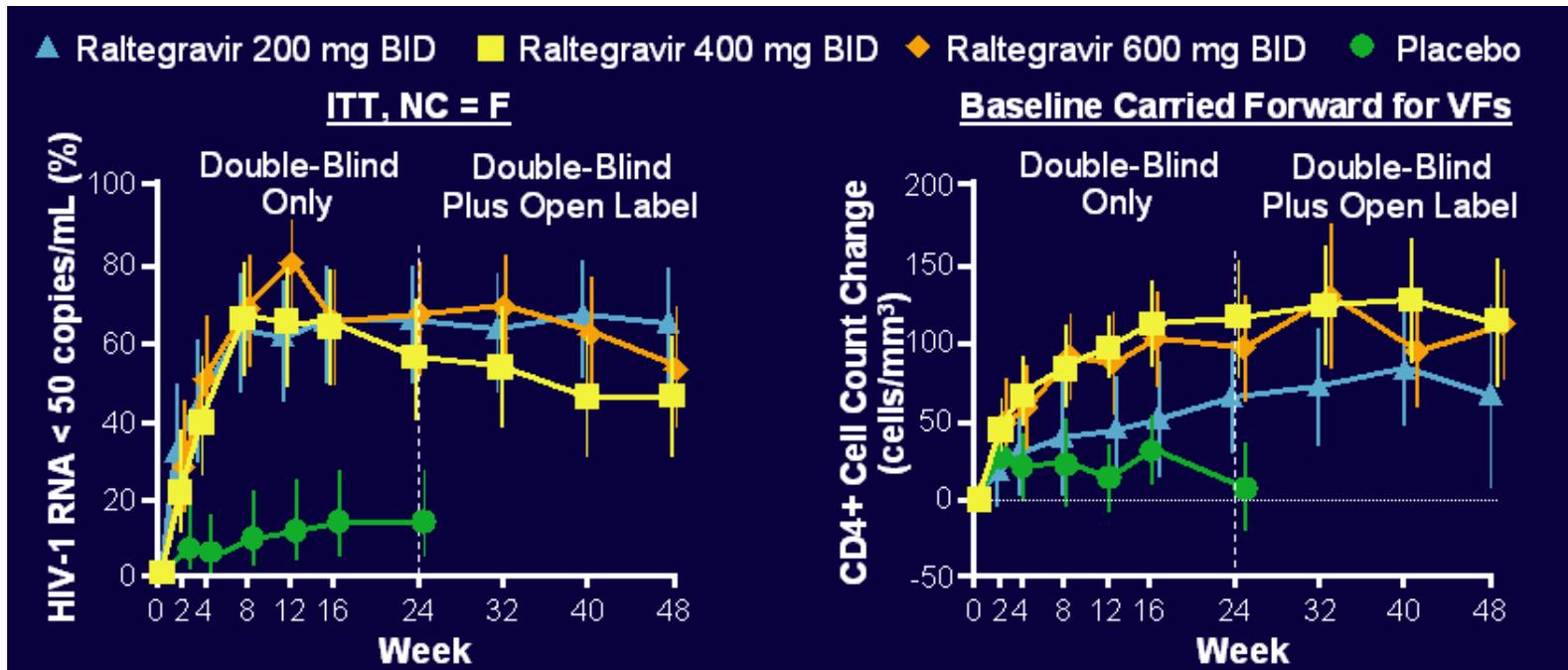
- **Concentrations-seuils différentes pour l'ATV selon la CV des patients**
  - Patient détectable : Crés = 300 à 650 ng/mL
  - Patient indétectable en switch : Crés = 180 ng/mL
- **Le niveau de concentration nécessaire pour atteindre l'indétectabilité est supérieur à celui nécessaire pour la maintenir**

# Relations concentration efficacité du darunavir dans les essais Power



- Chez les patients très lourdement pré-traités (index de résistance phénotypique  $> 40$ ) : pas de relation conc;/efficacité → la réponse au Tt dépend essentiellement du nombre de molécules restant actives
- Chez des patients moins lourdement pré-traités (index de résistance phénotypique 4-40) : meilleure réponse virologique si  $C_{min} > 2260$  ng/mL
- Chez des patients pleinement sensibles au DRV (index de résistance phénotypique  $< 4$ ) : la  $\downarrow$  de la CV est indépendante du niveau de concentration →  $C_{min} \gg CE50$

# Dose ou concentration?



## Relations concentration efficacité du raltégravir dans les essais Benchmark

- 200 à 600 mg BID de RAL : même efficacité immuno-virologique
  - une ↓ de 50% de la dose ou des conc. circulantes du RAL n'est pas cliniquement significative
  - mais une ↓ de 50% des conc. circulantes est significative d'un point de vue pharmacocinétique

⇒ Prudence dans l'interprétation

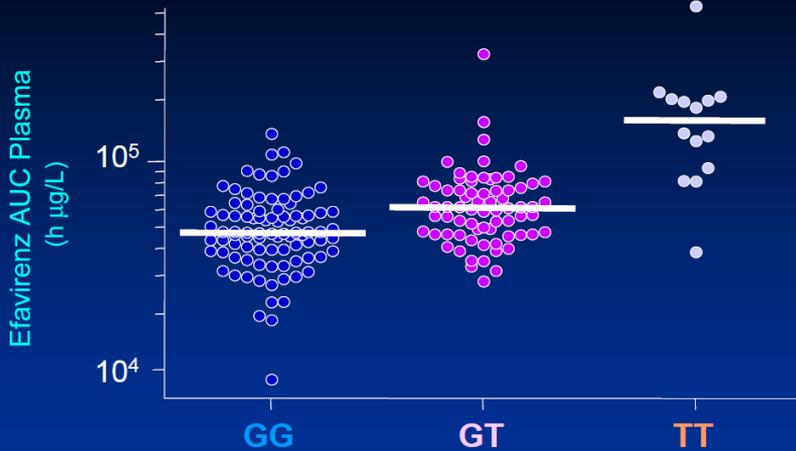
## Et l'aspect pharmacogénétique?

- **Abacavir** : si présence de l'haplotype HLA B\*5701 ⇒ ABC contre indiqué car 50% de risques de réactions d'hypersensibilité
- **Névirapine** : patients porteurs de l'haplotype HLA-DRB1\*0101 ⇒ risque plus élevé d'hypersensibilité mais pas de recommandation formelle
- **Efavirenz** : patients présentant certains allèles du gène codant pour le cytochrome CYP2B6 (CYP2B6\*6 = non fonctionnel) ⇒ demi-vie de prolongée avec un risque de surexposition et d'augmentation de toxicité, fréquence accrue chez les patients d'origine africaine
- **Indinavir et atazanavir** : hyperbilirubinémies plus fréquentes chez les patients ayant un syndrome de Gilbert (UGT1A1\*28) et un déficit en UGT1A1, enzyme qui participe à la glucuroconjugaison de la bilirubine
- **Raltégravir** : concentrations sont plus élevées chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28, mais sans conséquence, à priori, sur l'efficacité ou la tolérance

# Conséquences d'un polymorphisme génétique

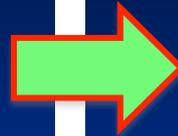


*CYP2B6* 516G>T genotype in 167 patients from the SHCS receiving Efavirenz 600 mg q.d.

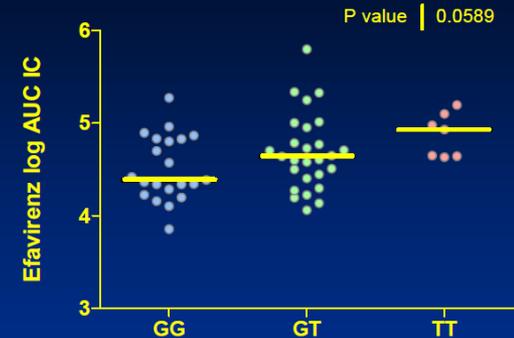


*CYP2B6* 516G>T: TT associated with 3-fold higher plasma EFV levels

M. Rotger, S. Colombo, Pharmacogenetics 2005



Influence of *CYP2B6* 516 G>T on intracellular levels of EFV



	Médiane (IC-AUC)
GG	24396
GT	43879
TT	85474

) x 3.5

Sleep disorders (p = 0.03), Fatigue (p = 0.04)

## Aspect médico-économique du STP

### ➤ Etude de cohorte du CHU de Milan

- Etude rétrospective avec 5347 patients dont 143 avec STP
- 3861 hommes et 1486 femmes suivis pendant 1 an

### ➤ Résultats

- Le groupe STP + montre:
  - Une augmentation significative de l'observance, 94 versus 78%
  - Une durée d'hospitalisation réduite, 7,21 versus 29,47 jours
  - Un coût d'hospitalisation significativement plus faible 293 versus 688€
- Par contre le coût total de la prise en charge de la maladie s'est avéré modérément plus élevé dans ce groupe de patients (12042 vs 10227€) à cause d'un suivi médical renforcé, d'une consommation plus régulière des ARVs et des divers traitements associés.

# Que nous indiquent les études dans la vraie vie?

- Dès 2008, le système de base de données Cochrane pointe le manque évident de données sur l'apport du STP à partir d'études à grande échelle et conclue...que l'on ne peut rien conclure!
- Les premières études VIRADAPT, ATHENA ont relevé un avantage à la pratique du STP pour les IPs. Une étude italienne récente a trouvée que 40% des patients traités par ATV, LPV ou NVP étaient surdosés et 15% sous dosés. La variabilité pharmacocinétique pour ceux sous ETV, MVC, TDF ou ATV variait de 90 à 100%).
- L'intérêt clinique n' a pas été confirmé par PHARMADAPT ni GENOPHAR probablement à cause de biais, notamment, la faiblesse du nombre de patients du groupe STP (25 et 19% ) et des adaptations de posologie effectivement réalisées.
- **Trois facteurs importants n' ont pas assez été pris en compte:**
  - le statut du patient : naïf ou pré-traité
  - le niveau de sensibilité du virus
  - l'inadaptation fréquente de la galénique et/ou des dosages disponibles des ARVs à la possibilité de modulation des posologies

# Comment améliorer la définition des valeurs cibles ? (I have a dream...)

## □ Le choix des valeurs cibles d'efficacité devra prendre compte:

- Le nombre de mutations de R au début
- Le niveau de sensibilité du virus au cours du traitement
- Le nombre de molécules toujours actives
- L'objectif thérapeutique: obtention ou maintien de l'indétectabilité

## □ Pour cela il faudrait pouvoir :

- Connaître le phénotype des virus à traiter (  $IC_{50/90}$  )
- Evaluer régulièrement la sensibilité virale du traitement administré
- Connaître précisément l'effet antagonisme, additif ou synergique d'une cART



Avoir une approche et une concertation pluridisciplinaire

# Conclusions (personnelles)...à ce jour (1) !

- ❑ Le STP des ARVs “ par principe ” n’ est pas justifié surtout pour la plupart des molécules les plus récentes (puissantes et bien tolérées), mais...
- ❑ ... une mesure de la Crés en début de traitement une fois atteint l’ état d’ équilibre permet d’ éviter ( et de corriger ) une “ mauvaise surprise ” .
- ❑ Il y a un vrai besoin d’ études prospectives à grande échelle, tenant compte de la variété des populations de patients concernés par le VIH pour définir l’ intérêt du STP et des valeurs avec un niveau de preuve suffisant.
- ❑ Dans tous les cas, les populations à risque et une issue thérapeutique insatisfaisante relèvent d’ un STP
  - Insuffisance fonctionnelles, patients transplantés, sujets âgés, grossesse, enfants, co-infections VIH/VHC, /BK...
  - Associations médicamenteuses en lien ou sans lien avec le VIH notamment si les effets potentiels sont mal connus
- ❑ Ne pas oublier que le STP doit se préoccuper autant de l’ efficacité thérapeutique que de la prévention des effets secondaires.

## Conclusions (personnelles)...à ce jour (2) !

- ❑ On ne pourra améliorer le service rendu par le STP que si l'on affine la connaissance des relations PK/PD des différents ARVs et leur éventuels effets synergiques
- ❑ Ne pas oublier que le STP doit se préoccuper aussi bien de l'efficacité thérapeutique que de la prévention des effets secondaires.
- ❑ Les formulations à Longue durée d'Action vont certainement modifier les règles du STP.

MERCI de VOTRE ATTENTION 😊

Back up

# Indications



- **Suivi d'un nouveau traitement**
  - Dosage précoce recommandé entre J15 et M1 :
  - En cas d'interaction médicamenteuse attendue (produits avec ou sans ordonnance)
  - En cas d'insuffisance hépatique et en cas de co-infection VHC/VHB même sans élévation des transaminases
  - Chez les personnes avec IMC anormal
  - Chez l'enfant
    - ++ si molécule sans AMM en pédiatrie,
    - virus avec mutation de résistance aux IP
  - Chez les femmes enceintes
    - Si initiation du traitement pendant la grossesse (dosages des IP à S30-32)
    - *non précisé : en cas de vomissements*
  - En cas de malabsorption
  - **En cas d'insuffisance rénale (ténofovir)**
  - **+ cas particulier d'une prise cachée (lamivudine, emtricitabine, ritonavir, efavirenz)**

# Indications



## ○ En cas d' échecs virologiques

- Si insuffisance de réduction de la CV (cf « suivi » p125)
- Lors d' un rebond virologique
- Si concentration basse, rechercher la cause : interaction médicamenteuse, variabilité, défaut d' observance

## ○ En cas d' effets indésirables (toxicité)

- Pour les ARV à toxicité dose-dépendante
  - Efavirenz et troubles neuropsychiques
  - IP et cytolyse hépatique
  - Ténofovir et tubulopathie
  - Pas de données sur concentrations élevées et complications métaboliques à long terme
  - *Nécessité d' évaluer le risque de diminution de l' efficacité virologique après diminution de la dose*

# Limites et conditions d'interprétation



- variabilité intra-individuelle (++) avec les IP, raltégravir)
- variabilité ++ si T1/2 courte et oubli/décalage de prise
- travail de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique =  
Interprétation des concentrations à des posologies recommandées (AMM)  
[annexe 3 \(p113\)](#)
  - Concentrations résiduelles associées
    - à une meilleure réponse virologique
    - et/ou à la survenue d'effets indésirables
    - Valeurs définies pour les IP (++) patients prétraités), efavirenz et névirapine, maraviroc
    - Valeurs définies pour des virus « sauvages »
  - Concentrations résiduelles observées
    - Décrites lors d'études pharmacocinétiques
    - Valeurs pour définies pour tous sauf pour l'enfuvirtide

# Conclusion



- STP ++
  - pour juger de l'adhésion au traitement
  - Comme aide à la compréhension de l'échec virologique
  - Intéressant pour individualiser : ++ en cas de variabilité interindividuelle
  - Interprétation meilleure avec le respect des délais entre dernière prise et prélèvements (sauf si non programmation)
- Mais nécessité de travailler de façon pluridisciplinaire (avec le virologue) :
  - parfois nécessité de concentrations plus élevées selon le virus
  - Définir les seuils de concentrations pour l'obtention d'une meilleure efficacité virologique pour de nombreuses molécules= intérêt d'associer dosage et réussite virologique.

	<b>PK in pregnancy</b>
<b>Zidovudine (AZT), Didanosine (ddI), 3TC/FTC, Abacavir (ABC)</b>	PK is not significantly altered in pregnancy
<b>Tenofovir (TDF)</b>	AUC is lower in 3 <sup>rd</sup> trimester than postpartum but trough levels are adequate
<b>Efavirenz (EFV)</b>	AUC decreased during 3 <sup>rd</sup> trimester, compared with postpartum, but generally exceeded target exposure
<b>Nevirapine (NVP)</b>	PK is not significantly altered in pregnancy
<b>Etravirine (ETV)</b>	Limited PK data in pregnancy (n = 4) suggest no significant differences from non-pregnant adults, not enough to make dose recommendations
<b>Rilpivirine (RPV)</b>	No PK studies in human pregnancy, no dosing recommendation can be made
<b>Atazanavir (ATV) Atazanavir/ritonavir (ATV/r)</b>	Since ATV concentrations are reduced during pregnancy, unboosted ATV is not recommended. Although 400 mg ATV plus 100 mg RTV once daily with food during the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimesters results in plasma levels equivalent to those in non-pregnant adults on standard dosing, the package insert recommends increased ATV dosing only for ARV-experienced pregnant women in the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimesters also receiving either TDF or an H2-receptor antagonist
<b>Darunavir/ritonavir (DRV/r)</b>	Decreased exposure in pregnancy; once-daily dosing is <u>not</u> recommended during pregnancy. Twice-daily dosing is recommended for all pregnant women
<b>Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) Saquinavir/ritonavir (SQV/r)</b>	Fosamprenavir AUC is reduced during the 3 <sup>rd</sup> trimester. However, trough concentrations achieved during the 3 <sup>rd</sup> trimester were adequate for patients without PI resistance mutations. Also SQV exposure may be reduced in pregnancy but still sufficient
<b>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)</b>	PK studies suggest increased dose (LPV 600 mg plus RTV 150 mg twice daily without regard to meals) should be used in 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> trimesters, especially in PI-experienced patients. If standard dosing is used, monitor virologic response and LPV drug levels, if available. No data to address if drug levels are adequate with once-daily dosing in pregnancy
<b>Elvitegravir/c/Tenofovir/FTC</b>	Limited PK data in human pregnancy, insufficient to make dosing recommendation
<b>Raltegravir</b>	Limited PK data suggest PK is not significantly altered in pregnancy, therefore no dose modification is required
<b>Dolutegravir</b>	No PK data in human pregnancy, insufficient to make dosing recommendation
<b>Maraviroc</b>	Limited PK data in human pregnancy, insufficient to make dosing recommendation

Anti-HIV drugs	Ribavirin	Sofosbuvir/Ledipasvir	Simeprevir	Daclatasvir	Dasabuvir/Parataprevir/ Ombutasvir/Ritonavir
Zidovudine (AZT)	▼AZT fosforilation	Ok	Ok	Ok	Ok
Didanosine (ddl)	▲intracellular ddl, fatal hepatitis reported	Ok	Ok	Ok	Ok
3TC/FTC	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Abacavir (ABC)	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Tenofovir (TDF)	Ok	▲ TDF AUC >40%, consider alternative	Ok	Ok	Ok
Rilpivirine (RPV)	Ok	Ok	Ok	Ok	▲ RPV AUC, ▲ cardiac risk
Efavirenz (EFV)	Ok	▼Ledipasvir PK by 34%	▼ Simeprevir AUC by 71%	▼ Daclatasvir AUC by 32%, increase to 90 mg	Contraindicated, no data
Etravirine (ETV) / Nevirapine (NVP)	Ok	Ok	▼ Simeprevir AUC likely	▼ Daclatasvir AUC likely	Possible ▼ DAA AUC
Atazanavir (ATV)	Ok	Not unboosted	▲ Simeprevir AUC	Not unboosted	Ok
Darunavir (DRV)	Ok	Not unboosted	▲ Simeprevir AUC	Not unboosted	▼ Darunavir AUC by 43-48%
ATV/r	Ok	▲Ledipasvir AUC 113%, ▲ATV AUC 33%	▲ Simeprevir AUC	▲ Daclatasvir AUC by 110%, reduce to 30 mg	▲ Paritaprevir AUC
DRV/r	Ok	Ok	▲ Simeprevir AUC	Ok	Contraindicated, no data
Lopinavir/r	Ok	Ok	▲ Simeprevir AUC	Ok	Contraindicated, no data
FPV(r),SQV(r), ATV/c, DRV/c	Ok	Ok	▲ Simeprevir AUC	▲ Daclatasvir AUC	Contraindicated, no data
Elvitegravir/c/TDF/FTC	Ok	▲ TDF and Ledipasvir	▲ Simeprevir AUC likely	▲ Daclatasvir AUC likely	Contraindicated, no data
Raltegravir (RAL)	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
Dolutegravir (DTG)	Ok	Ok	▲Dolutegravir AUC 33% no dose adjustment	No dose adjustment required, not studied	No dose adjustment required, not studied
Maraviroc (MVC)	Ok	Ok	Ok	Ok	▲ MVC AUC likely

# OBJECTIFS DU SUIVI THÉRAPEUTIC PHARMACOLOGIQUE



- Vérifier
  - Efficacité virologique
  - Tolérance du traitement antirétroviral (ARV)
- Individualiser et optimiser la dose de certains ARV
- Dosages indiqués pour les médicaments à marge thérapeutique étroite
  - IP, INNTI, Inh Intégrase, maraviroc
  - INTI : dosages non recommandés sauf **cas particulier**
- Objectif de recherche :
  - ++ pour les nouveaux ARV
  - mieux comprendre les relations
    - concentration/ efficacité
    - concentration/toxicité

# Populations particulières:

## *Insuffisance rénale*

**INTIs (sauf ABC)** : adapter la posologie en fonction de la sévérité de l'IR

**MVC + IP/r** : réduire la posologie en cas de cl créat. < 80 mL/min

**150 mg QD si IP/r ≠ FPV**

**150 mg BID si FPV/r**

Intervalle de dose de CELSENTRI recommandé	Clairance de la créatinine (ml/min)
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Si administré sans inhibiteur puissant du CYP3A4</li><li>▪ ou si co-administré avec tipranavir/r</li></ul>	<b>&lt; 80 ml/min</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Si co-administré avec fosamprenavir/r</li></ul>	<b>Pas d'ajustement des intervalles de dose</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Si co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex : saquinavir/r, lopinavir/r, darunavir/r, atazanavir/r, ketokonazole.)</li></ul>	<b>150 mg toutes les 12 heures</b>
	<b>150 mg toutes les 24 h</b>

(RCP MVC version 05/2010 et Rapport Yeni 2010)

⇒ IP boosté (hors FPV ou TPV) si CL créat < 80 mL/min → 150 mg QD

## **Points forts (niveau de preuve I)**

- Les inhibiteurs de protéase sont potentialisés par une faible dose de ritonavir (IP/r), ce qui permet d'en améliorer les caractéristiques pharmacocinétiques et d'obtenir des concentrations résiduelles très supérieures aux CI90 des virus sensibles.
- L'association d'un IP avec des médicaments métabolisés par le CYP3A et à marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- Seules certaines statines peuvent être associées aux IP ; la simvastatine et l'atorvastatine sont contre-indiquées.
- L'effet inducteur des IP/r diminue les concentrations de méthadone.
- L'absence d'interaction majeure du raltégravir avec les autres antirétroviraux est à souligner.

## **Le groupe d'experts recommande :**

- de réaliser un génotypage HLA-B57\*01 avant la prescription d'abacavir (AI) ;
- de mesurer les concentrations résiduelles plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans les situations suivantes : échec (AI), interactions médicamenteuses (AII), insuffisance hépatique ou co-infection par le VHC ou le VHB (AII), enfant (AII) et femme enceinte dans certaines situations (BIII). L'interprétation des dosages plasmatiques doit se faire dans le cadre d'une réunion pluridisciplinaire associant au moins clinicien, virologue et pharmacologue ;
- de contrôler l'effet des adaptations posologiques sur les concentrations plasmatiques des antirétroviraux et sur la charge virale (A) ;
- pour les nouvelles associations thérapeutiques, de développer l'évaluation des paramètres pharmacologiques (en particulier dans les réservoirs), l'efficacité et la tolérance dans les essais cliniques ;
- d'utiliser le ténofovir avec prudence en cas d'insuffisance rénale, en particulier s'il est associé à un IP/r (AI) ;
- d'utiliser avec prudence le maraviroc en association à des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (AI).

# Back up

# DOSAGE ET CONTRÔLE DE QUALITÉ



- Délai de rendu recommandé : 15 jours
- Tube de prélèvement
  - De préférence sur héparinate de lithium (plasma)
  - À défaut sur tube sec (serum)
- Techniques utilisées : chromatographiques
  - ≠ automates de dosage, =laboratoires spécialisés,
  - CLHP
  - LC-MS, LC MS-MS (*technique utilisée au CHU de Reims*)
  - après validation des techniques
- Abonnement obligatoire à un contrôle externe de qualité (Code de la Santé Publique article L6221)

# RÉALISATION DES PRÉLÈVEMENT



- Concentration résiduelle (Cmin)
  - + facile à réaliser et + facile à interpréter
  - En cas de monoprise : **prélèvement le matin**
    - Si prise le matin, juste avant la prise  $C_{24h}=C_{min}$
    - Si prise le soir= $C_{12h}$ , avec extrapolation en tenant compte de la  $T_{1/2}$  moyenne de l'ARV
- Concentration au pic
  - En plus de la Cmin
  - Pour discriminer malabsorption et problème d'adhésion (observance)
- Dosage non programmé au moment de la consultation
  - Pour contrôler l'adhésion
  - Avec l'accord du patient
- Quel délai ? : délai pour atteindre l'état d'équilibre
  - Après initiation du traitement : J15 à M1 pour les IP, M1 pour la névirapine
  - Après toute modification de posologie : J15 à M1



# Les outils du rapport Morlat

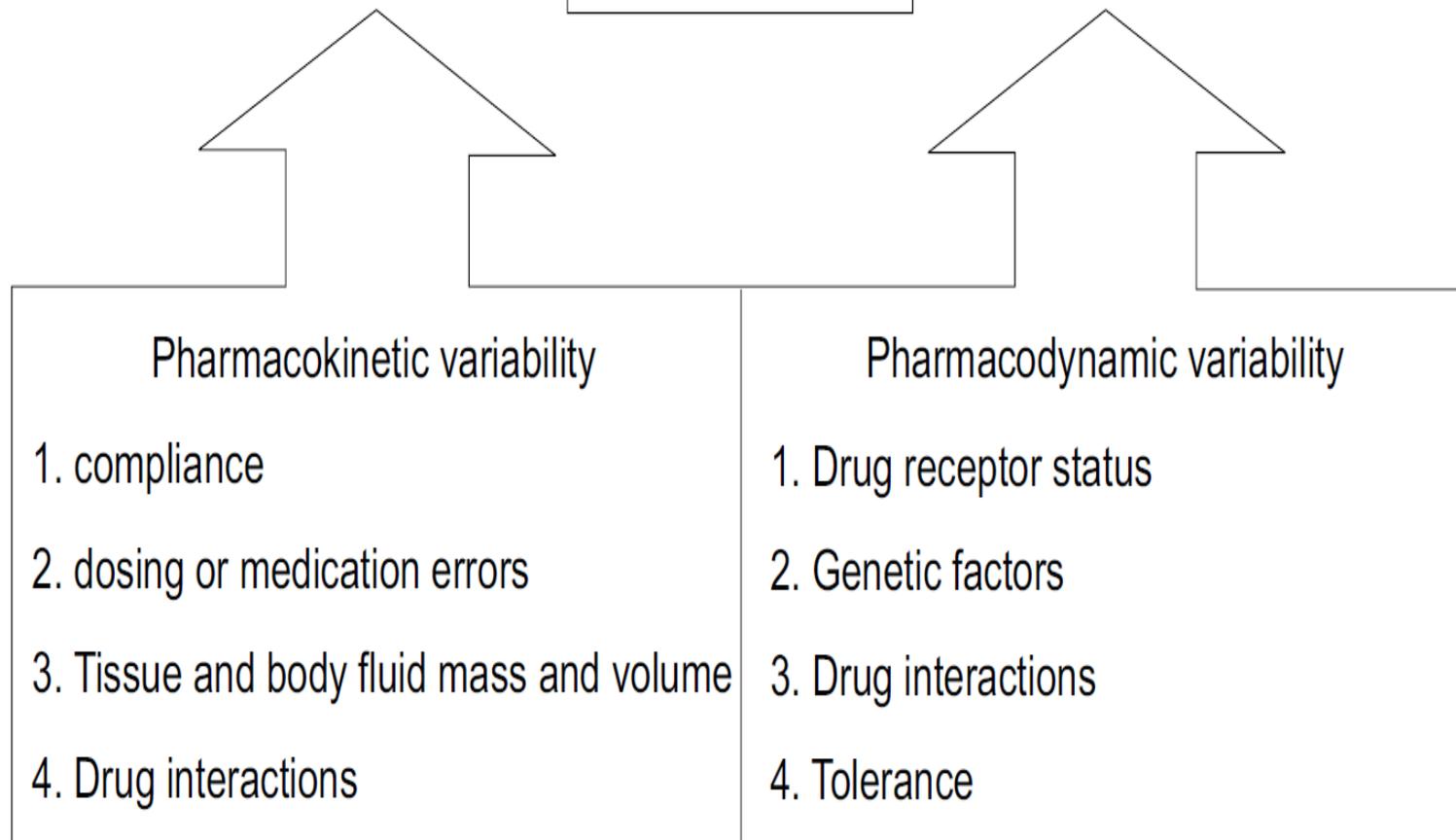
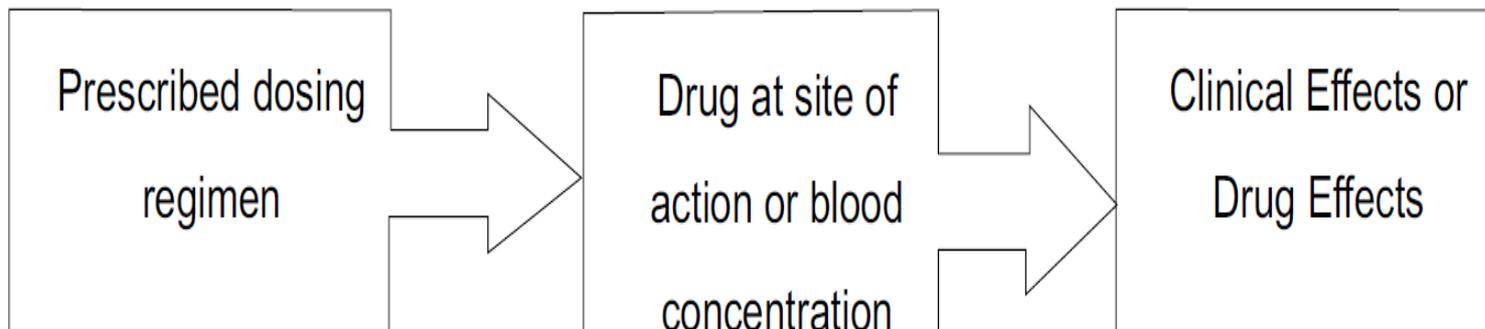
- Médicaments métabolisés par le CYP3A et à faible marge thérapeutique **à ne pas associer aux inhibiteurs puissants**

(IP/r, ARV +cobicistat, bocéprevir, télaprevir)

- Médicaments cardiovasculaires : amiodarone
- Médicaments du SNC : pimozide, midazolam, *triazolam*
- Autres médicaments :
  - Dérivés de l'ergot de seigle
  - Alfuzosine
  - Salmétérol (par voie systémique)
  - Colchicine
  - *Cisapride (non disponible en France)*

# Faut-il doser les Antirétroviraux aujourd'hui ?

**Pierre-Marie Girard**  
**Hôpital St Antoine**  
**Inserm U1186 UPMC**  
**IMEA**  
**Paris**



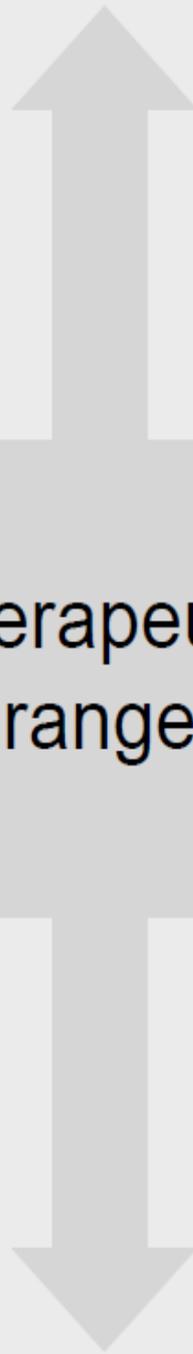
Plasma concentration of drug

Therapeutic  
range

Risk of toxicity  
increased

A therapeutic  
response can  
be expected

Effect likely to be  
subtherapeutic



## SUIVI THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS : LES PRE-REQUIS

	CRITERES
<b>ANALYTIQUE</b>	Dosage simple, précis, rapide
<b>PHARMACOLOGIQUE</b>	Composé actif dosable
	Effet concentration-dépendant
	Index thérapeutique étroit
<b>PHARMACOCINETIQUE</b>	Variabilité inter-patients importante
	Variabilité intra-patient faible
<b>CLINIQUE</b>	Données cliniques/bio. définissant des objectifs de concentration

# Doser les ARV ? Contextes et Enjeux

- **Collectif**
- **Individuel**

# Pourquoi doser les ARV ?

- Déterminer la posologie optimale d'un ARV en cours de développement, ou ultérieurement
- Améliorer la connaissance d'un ARV: les déterminants des échecs par inefficacité, les déterminants de la résistance , des intolérances...



**ENJEU COLLECTIF**

# Pourquoi doser les ARV ?

- Vérifier que la concentration est efficace
- Vérifier que la concentration n'expose pas à des risques excessifs d'effets indésirables
- S'assurer que les concentrations sont dans l'intervalle thérapeutique dans un contexte d'interactions médicamenteuses possibles (co-médications)
- S'assurer que les concentrations sont dans l'intervalle thérapeutique dans un contexte

**ENJEU INDIVIDUEL**

**TDM: Treatment Drug Monitoring**

- patients âgés, insuffisance rénale, insuffisance hépatique)
- Mesurer l'observance

Régulation des ARV / ...

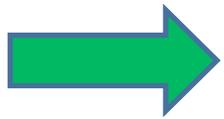
TDM :Treatment Drug Monitoring

STP: Suivi Thérapeutique Pharmacologique

- Diagnostic par le dosage ARV  
(principe actif dosable, cible connue,  
EC90...) (**Standards Techniques**)
- Conseil (**Pharmacologue**)
- Adaptation posologique  
(**Clinicien**)

# Pourquoi doser les ARV ?

- Mesurer l'Observance ?



**NON** au niveau individuel

"White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. [Podsadecki TJ<sup>1</sup>](#), [HIV Clin Trials](#). 2008

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique : Expériences hors ARV

---

Clin Pharmacokinet. 2003;42(7):647-63.

## **Therapeutic drug monitoring of antiarrhythmic drugs.**

Jürgens G<sup>1</sup>, Graudal NA, Kampmann JP.

### ⊕ Author information

#### **Abstract**

Most antiarrhythmic drugs fulfil the formal requirements for rational use of therapeutic drug monitoring, as they show highly variable plasma concentration profiles at a given dose and a direct concentration-effect relationship. Therapeutic ranges for antiarrhythmic drugs are, however, often very poorly defined. Effective drug concentrations are based on small studies or studies not designed to establish a therapeutic range, with varying dosage regimens and unstandardised sampling procedures. There are large numbers of nonresponders and considerable overlap between therapeutic and toxic concentrations. Furthermore, no study has ever shown that therapeutic drug monitoring makes a significant difference in clinical outcome. Therapeutic concentration ranges for antiarrhythmic drugs as they exist today can give an overall impression about the drug concentrations required in the majority of patients. They may also be helpful for dosage adjustment in patients with renal or hepatic failure or in patients with possible toxicological or compliance problems. Their use in optimising individual antiarrhythmic therapy, however, is very limited.

Suivi thérapeutique des anti-arythmiques à la mode  
dans les années 80 :

→ Actuellement jugé utile uniquement sous **digoxine**  
(zone thérapeutique très étroite)



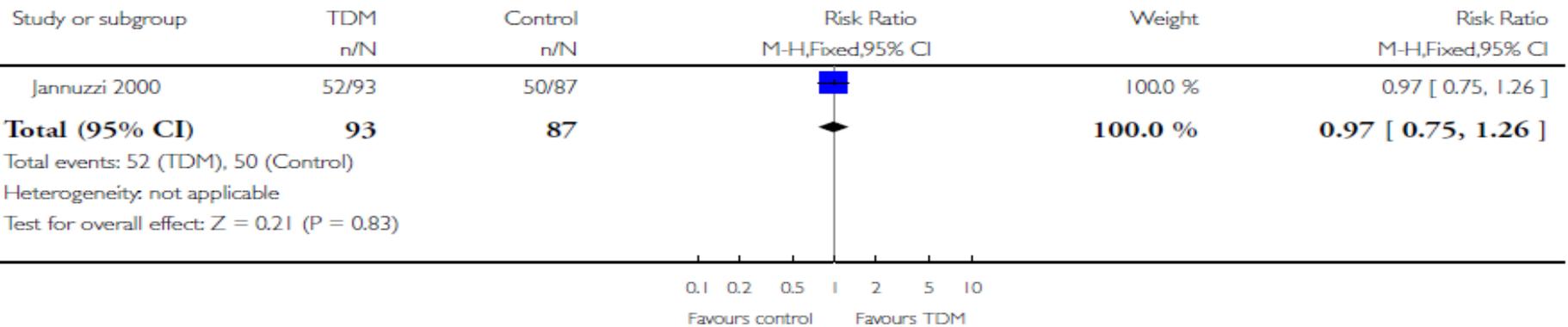
**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

## Analysis 1.2. Comparison 1 TDM versus control, Outcome 2 Seizure free last 12-month follow up.

Review: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy

Comparison: 1 TDM versus control

Outcome: 2 Seizure free last 12-month follow up

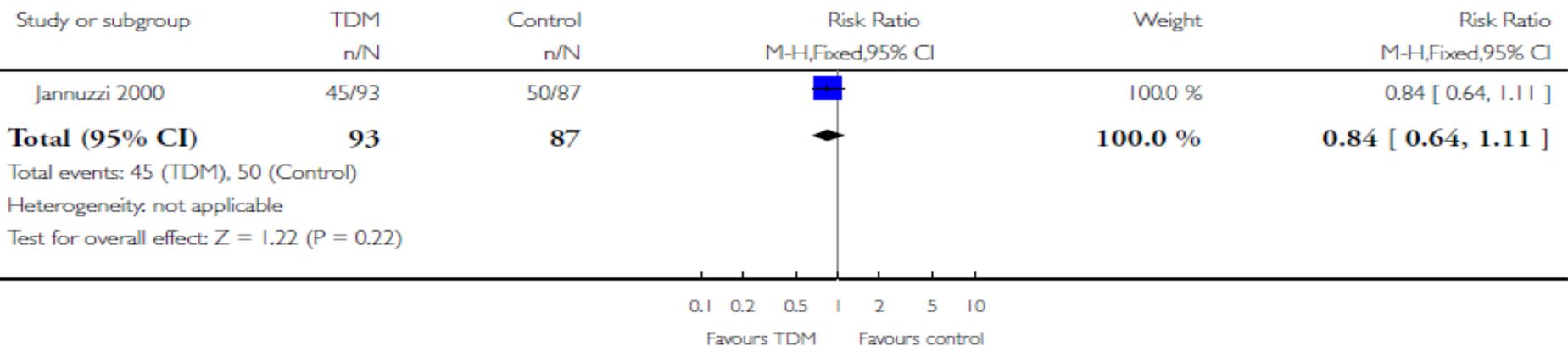


## Analysis 1.3. Comparison 1 TDM versus control, Outcome 3 Adverse effects.

Review: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy

Comparison: 1 TDM versus control

Outcome: 3 Adverse effects



# Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy (Review)

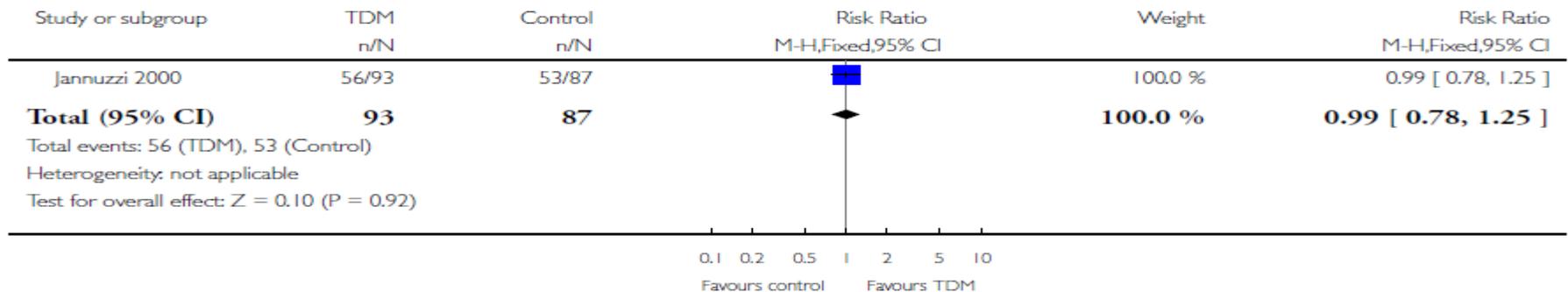
Tomson T, Dahl ML, Kimland E

## Analysis 1.1. Comparison 1 TDM versus control, Outcome 1 12-month remission.

Review: Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy

Comparison: 1 TDM versus control

Outcome: 1 12-month remission



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique :

## Expériences hors ARV

### Drugs suitable for therapeutic drug monitoring

Drug	Target range *
<b>Drugs regularly monitored in clinical practice</b>	
digoxin	0.8–2 microgram/L and < 0.01 microgram/L in refractory heart failure
lithium – acute mania	0.8–1.2 mmol/L
– maintenance	0.4–1.0 mmol/L
perhexiline	0.15–0.6 mg/L
phenytoin	10–20 mg/L
cyclosporin	50–125 microgram/L (serum or plasma) 150–400 microgram/L (whole blood) Concentrations differ for various clinical settings
sirolimus	5–15 microgram/L (whole blood)
tacrolimus	5–20 microgram/L (whole blood)
<b>Drugs for which monitoring may be useful</b>	
amiodarone	1–2.5 mg/L
carbamazepine	5–12 mg/L
flecainide	0.2–0.9 mg/L
lamotrigine	1.5–3 mg/L
salicylate	150–300 mg/L
sodium valproate	50–100 mg/L
vancomycin	Trough 10–20 mg/L

\* Concentrations may vary between laboratories

# Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy (Review)

Tomson T, Dahl ML, Kimland E

## Comparison 1. TDM versus control

---

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 12-month remission	1	180	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.99 [0.78, 1.25]
2 Seizure free last 12-month follow up	1	180	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.97 [0.75, 1.26]
3 Adverse effects	1	180	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.84 [0.64, 1.11]
4 Completed 2-year follow up	1	180	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.94 [0.75, 1.16]

---

# SUIVI THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS : LES PRE-REQUIS

	CRITERES
<b>ANALYTIQUE</b>	Dosage simple, précis, rapide
<b>PHARMACOLOGIQUE</b>	Composé actif dosable
	Effet concentration-dépendant
	Index thérapeutique étroit
<b>PHARMACOCINETIQUE</b>	Variabilité inter-patients importante
	Variabilité intra-patient faible
<b>CLINIQUE</b>	Données cliniques définissant des objectifs de concentration

# STP/TDM ARVs : CONTRE

Relation concentration / efficacité : non connue pour  
de nombreux ARVs

---

- Pas d'objectif de concentrations plasmatiques ou intracellulaires des NUCs  
→ Le suivi thérapeutique ne peut pas être réalisé sur l'ensemble du traitement

Tenofovir: zone de concentration corrélée à néphrotoxicité

# STP/TDM ARVs : CONTRE

Relation concentration / efficacité : pas connue pour tous les ARVs

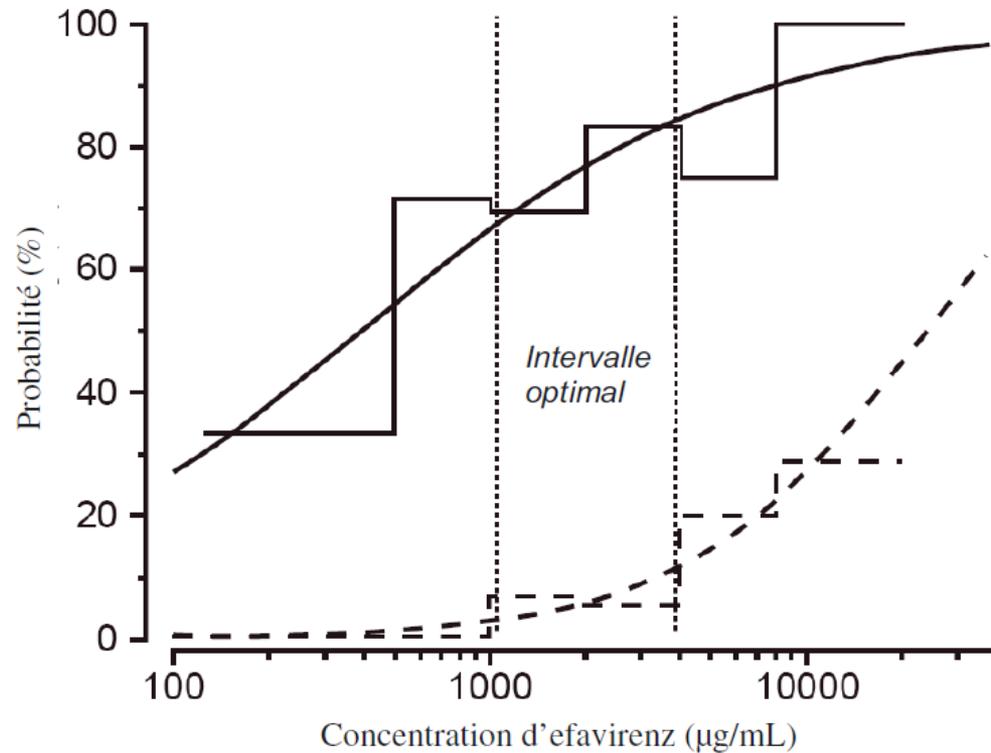
---

- Pas d'objectif de concentrations plasmatiques ou intracellulaires des NUCs  
→ Le suivi thérapeutique ne peut pas être réalisé sur l'ensemble du traitement
- NNRTI 1ere Génération: NVP, EFV

# Travaux Pratiques ARV (1) : Nevirapine

- Relation Concentration efficacité :
  - 3 études montrent une relation (N=51; N=189; N=74)
  - 1 étude prospective ne montre pas de relation N=511
  
- Relation Concentration-Effets secondaires
  - Pas de relation sauf si VHC +

# Travaux Pratiques (2) : Efavirenz



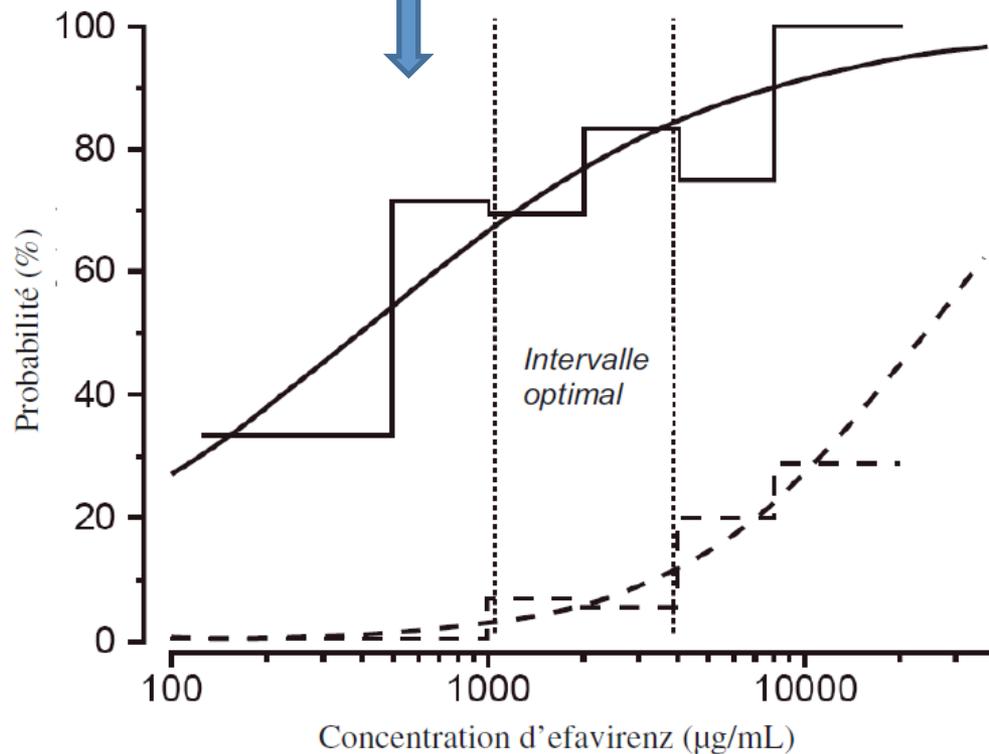
**Fig. 2.** Valeur prédictive de la concentration d'efavirenz associée à la probabilité d'une réponse virologique (—) et d'une toxicité neurologique centrale (- - -). Un intervalle optimal de concentrations est proposé entre 1 000 et 4 000 ng/mL. D'après Marzolini *et al.* [5]

# Travaux Pratiques ARV (2): Efavirenz

Essai ENCORE:

92 % de succès sous 400 mg/jr

Avec 48% des pts avec C EFV < 1000 ng/ml



**Fig. 2.** Valeur prédictive de la concentration d'efavirenz associée à la probabilité d'une réponse virologique (—) et d'une toxicité neurologique centrale (- - -). Un intervalle optimal de concentrations est proposé entre 1 000 et 4 000 ng/mL. D'après Marzolini *et al.* [5]

# STP/TDM ARVs : CONTRE

## Relation concentration / efficacité : pas connue pour tous les ARVs

---

- Pas d'objectif de concentrations plasmatique ou intracellulaires des NUCs  
→ Le suivi thérapeutique ne peut pas être réalisé sur l'ensemble du traitement
- NNRTI 1ere Génération: NVP, EFV
- Pas d'objectifs de concentrations plasmatiques des NNRTI récents (ETR, RPV...) par ailleurs bien tolérés

# STP/TDM ARVs : CONTRE

Relation concentration / efficacité : pas connue pour tous les ARVs

---

- Objectifs de concentrations des IP mieux connus
  - Justifieraient le STP/TDM des IP *non boostés*
  - IDV, NFV ne sont plus utilisés actuellement
  - Seule ATZ est utilisée

# ESSAI INDUMA: MAINTENANCE PAR ATAZANAVIR NON BOOSTE

---

Antiviral Therapy 2010 15:993–1002 (doi: 10.3851/IMP1666)

---

## Original article

# Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen

*Jade Ghosn<sup>1</sup>, Giampiero Carosi<sup>2</sup>, Santiago Moreno<sup>3</sup>, Vadim Pokrovsky<sup>4</sup>, Adriano Lazzarin<sup>5</sup>, Gilles Pialoux<sup>6</sup>, Jose Sanz-Moreno<sup>7</sup>, Agnes Balogh<sup>8</sup>, Eric Vandeloise<sup>8</sup>, Sophie Biguenet<sup>9</sup>, Ghislaine Leleu<sup>9</sup>, Jean-Francois Delfraissy<sup>1\*</sup>*

# ESSAI INDUMA: MAINTENANCE PAR ATAZANAVIR NON BOOSTE

---

Antiviral Therapy 2010 15:993–1002 (doi: 10.3851/IMP1666)

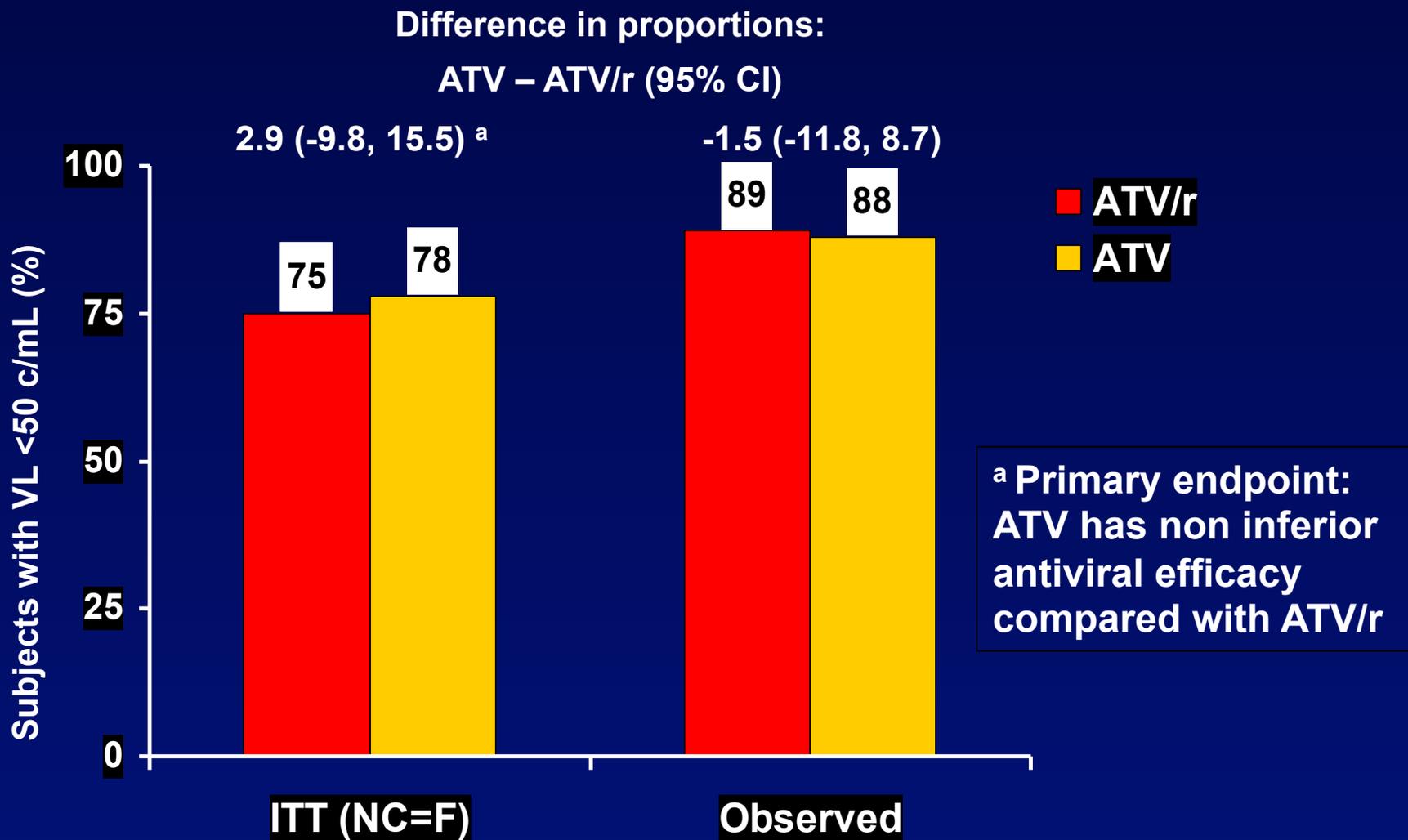
---

## Original article

# Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen

*Jade Ghosn<sup>1</sup>, Giampiero Carosi<sup>2</sup>, Santiago Moreno<sup>3</sup>, Vadim Pokrovsky<sup>4</sup>, Adriano Lazzarin<sup>5</sup>, Gilles Pialoux<sup>6</sup>, Jose Sanz-Moreno<sup>7</sup>, Agnes Balogh<sup>8</sup>, Eric Vandeloise<sup>8</sup>, Sophie Biguenet<sup>9</sup>, Ghislaine Leleu<sup>9</sup>, Jean-Francois Delfraissy<sup>1\*</sup>*

# Critère principal : CV <50 c/mL à S48 de la phase de maintenance



# INDUMA – Sous étude PK/Concentrations d'ATV avec ou sans RTV

PK Parameter	Visit Day	n	Geometric Mean	Coefficient of Variation (%)	95% CI of Geometric Mean	
					Lower Limit	Upper Limit
C <sub>max</sub> (ng/mL)	Week 0	15	3317	39%	2729	4032
	Weeks 4–12	15	1895	69%	1302	2758
C <sub>min</sub> (ng/mL)	Week 0	15	527	93%	361	768
	Weeks 4–12	13*	59	130%	31	113
AUC <sub>24</sub> (ng.h/mL)	Week 0	15	35,617	52%	27,997	45,311
	Weeks 4–12	15	12,197	81%	8128	18,303
T <sub>max</sub> (h)			<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	
	Week 0	15	2.1	1.9	6.0	
	Weeks 4–12	15	4.0	1.0	6.0	
T <sub>1/2</sub> (h)			<b>Mean</b>	<b>SD</b>		
	Week 0	15	9.2	4.1		
	Weeks 4–12	15	5.2	3.3		

## Données en vie réelle:

C24h ATV 400 mg : < 200 ng/mL chez 178/260 patients (68%) (JM Poirier, St Antoine)

Objectif selon rapport Morlat 2013 : C24h ATV « recommandée » > 200 ng/mL

# IP Cmin et Monothérapie IP

Lopinavir Plasma Concentrations and Virological Outcome with Lopinavir-Ritonavir Monotherapy in HIV-1-Infected Patients

Pas de corrélation

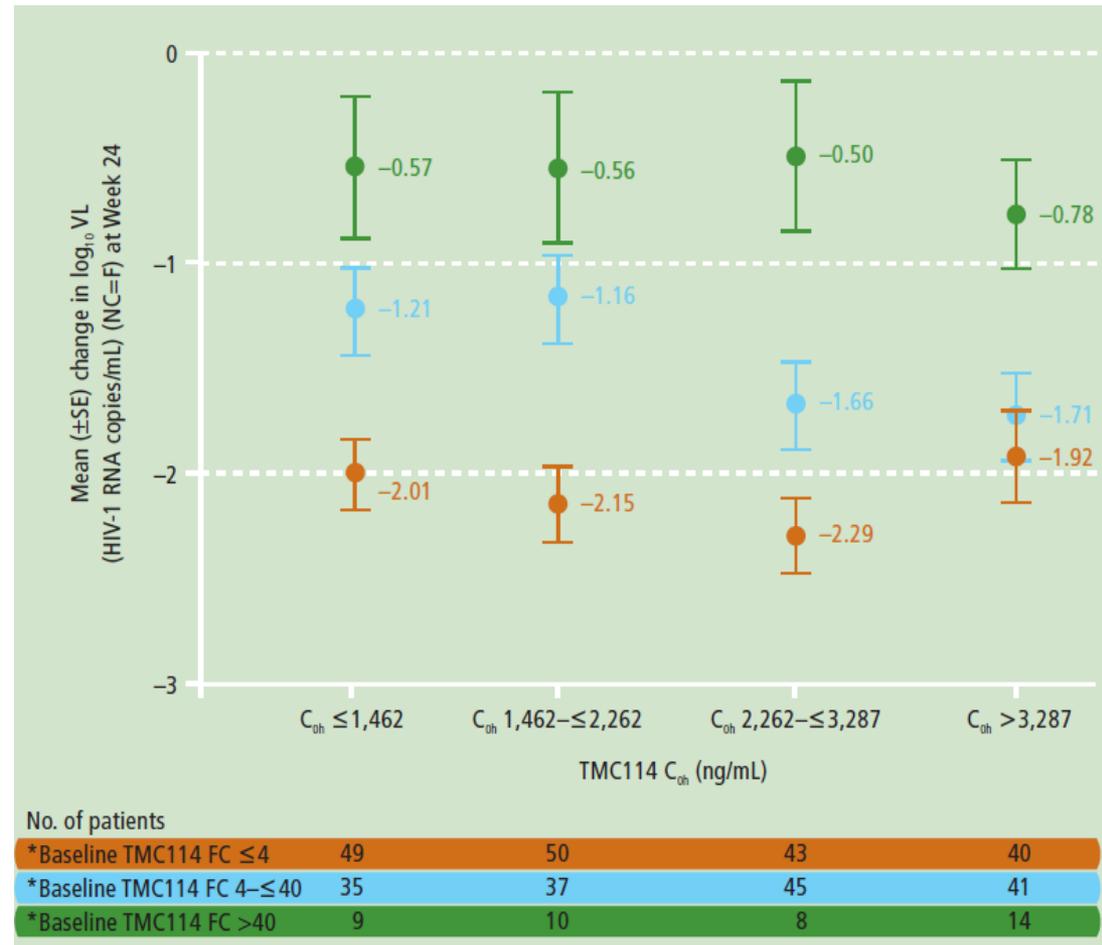
Darunavir minimum plasma concentration and DRV/r monotherapy outcome in HIV-infected patients

Faible corrélation. Pas de cut off utilisable

# Suivi Thérapeutique Pharmacologique des ARVs : CONTRE

## Relation concentration / efficacité Darunavir : dépend du statut des patients

- Chez les patients très lourdement pré-traités (index de résistance phénotypique > 40) : pas de relation conc;/efficacité → la réponse au Tt dépend essentiellement du nombre de molécules restant actives
- Chez des patients moins lourdement pré-traités (index de résistance phénotypique 4-40) : meilleure réponse virologique si Cmin > 2260 ng/mL
- Chez des patients pleinement sensibles au DRV (index de résistance phénotypique <4) : la ↓ de la CV est indépendante du niveau de concentration → Cmin >> CE50



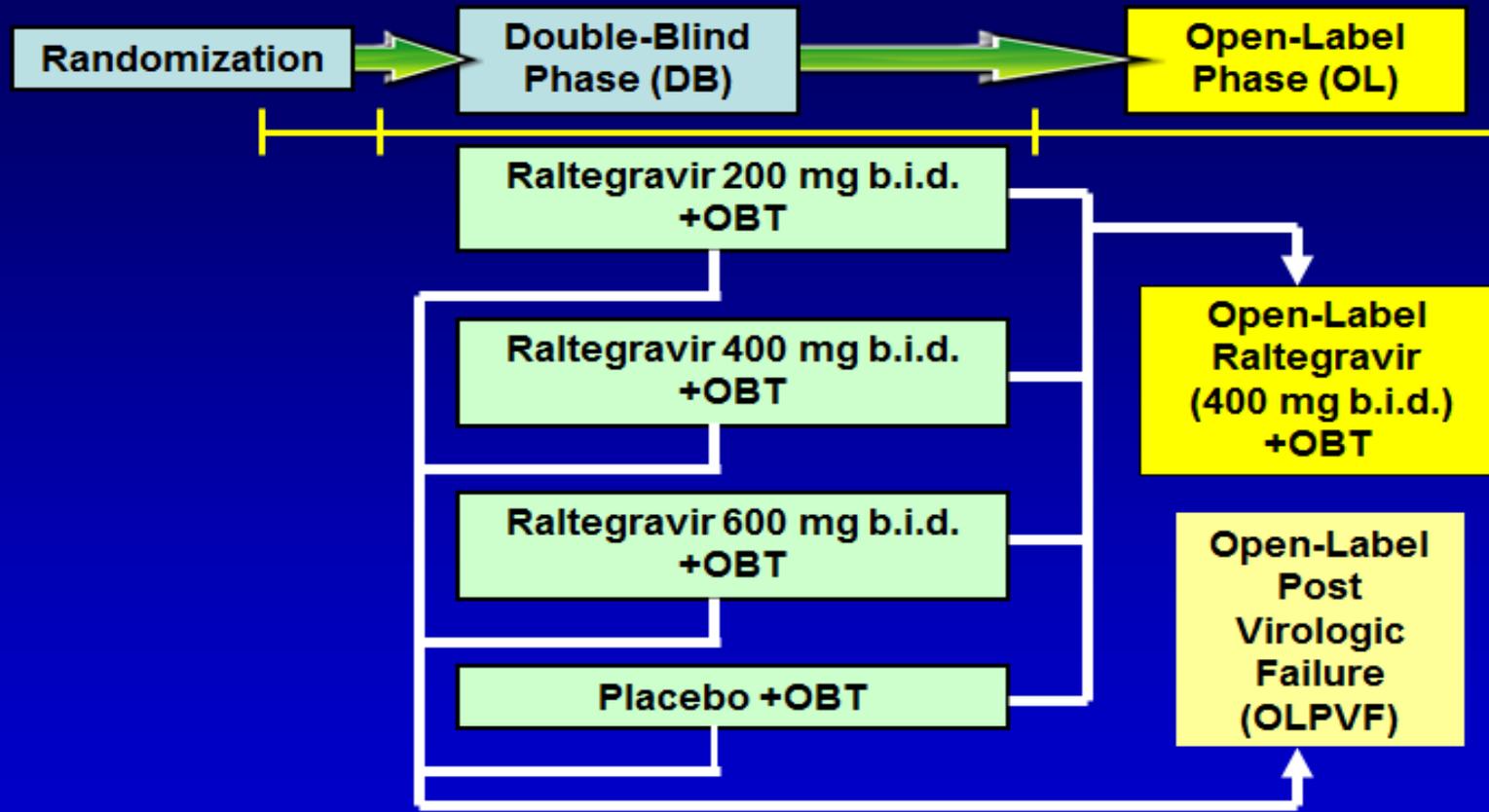
- La réponse virologique dépend avant tout du profil des patients

(Sekar V et al., CROI 2006)

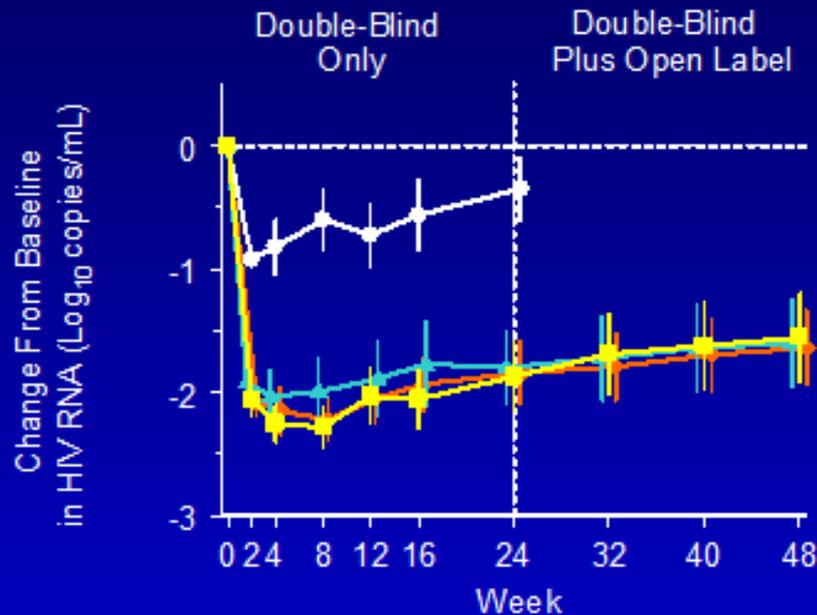
# 48 Week Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus

<sup>1</sup>Grinsztejn, B.; <sup>2</sup>Nguyen, B-Y.; <sup>3</sup>Katlama, C.; <sup>4</sup>Gatell, J.; <sup>5</sup>Lazzarin, A.; <sup>6</sup>Vittecoq, D.; <sup>7</sup>Gonzalez, C.; <sup>2</sup>Chen, J.; <sup>2</sup>Harvey, C.; <sup>2</sup>Isaacs, R.;

## Study Design Schema



# Mean Change (95% CI) from Baseline in $\log_{10}$ HIV RNA and CD4 Cell Count†



Number of contributing patients

▲	43	41	40
■	45	45	44
◆	45	44	44
●	45	45	

▲ Raltegravir 200 mg BID\*

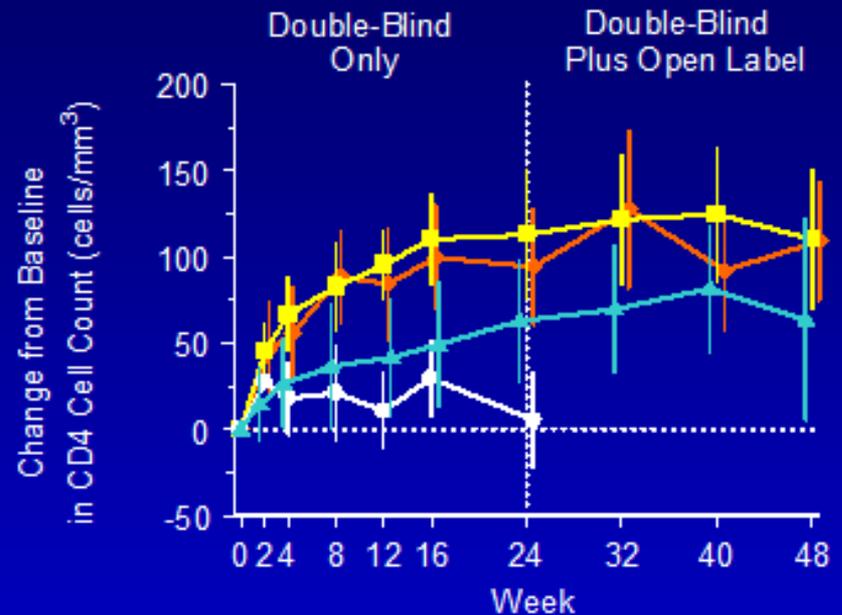
■ Raltegravir 400 mg BID\*

◆ Raltegravir 600 mg BID\*

● Placebo\*

\* Plus OBT

† Baseline carried forward for virologic failures



Number of contributing patients

▲	43	41	37
■	45	43	44
◆	45	42	43
●	45	43	

ICAAC 2007, ABS # H-713

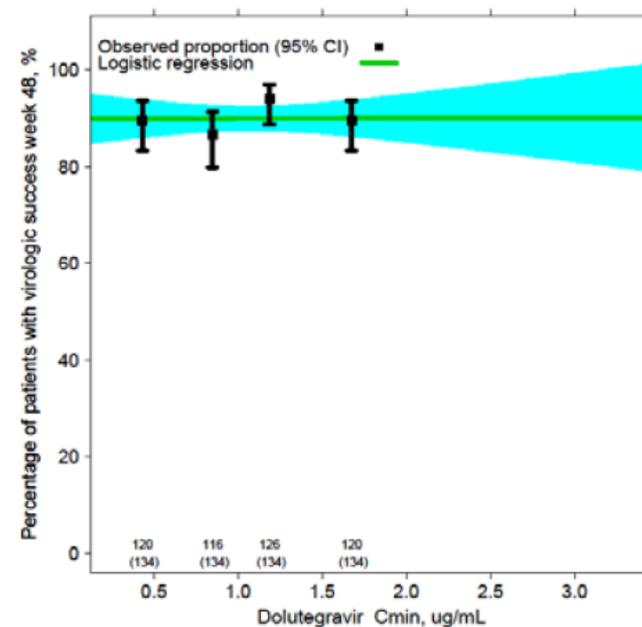
Décroissance CV à S48 similaire de 200 à 600 mg bid

## Études de phase IIb/III chez des sujets naïfs d'INI : SPRING-1, SPRING-2 et SAILING

Études	Population	TF	Dose de DTG	N	C <sub>0-moy</sub> (µg/mL) <sup>a</sup>	Réponse virologique à S48 <sup>b</sup>
SPRING-1	Sujets naïfs de traitement	TDF/FTC ou ABC/3TC	10 mg QD	53	0,34 (49) [n=48]	85 %
			25 mg QD	51	0,56 (61) [n=46]	88 %
			50 mg QD	51	1,25 (55) [n=46]	84 %
SPRING-2	Sujets naïfs de traitement	TDF/FTC ou ABC/3TC	50 mg QD	411	1,18 (60) [n=399]	88 %
SAILING	Sujets prétraités, naïfs d'INI	Optimisé, 1 ou 2 molécules actives	50 mg QD	354	0,926 (131) [n=342]	71 %

(Adapté d'après Song I, *et al.* ICAAC 2013)

- Patient naïf : pas de relation dose/effet
- Patient naïf : pas de relation concentration/effet



(Rapport FDA, 2012)

## Suivi thérapeutique des ARVs : CONTRE Variabilité intra-individuelle de la pharmacocinétique

---

- Variabilité intra-individuelle de la Cmin de certains IP (données JM Poirier)
  - ATV 400 mg qd : CV moyen = 45% (n=69)
  - ATV/r 300/100 mg qd : CV moyen = 40% (n=224)
  - DRV/r 800/100 mg qd : CV moyen = 25% (n=62)
  - DRV/r 600/100 mg bid : CV moyen = 33% (n=27)
  - RAL 400 mg bid : CV moyen = 58% (n=61)

*En raison de cette variabilité intra-individuelle un patient peut présenter une concentration réputée **efficace**, et sur dosage suivant une concentration **infra-thérapeutique** sans que le traitement n'ait été modifié*

## SUIVI THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS : PRE-REQUIS//ARV

	CRITERES	ARV
<b>ANALYTIQUE</b>	Dosage simple, précis, rapide	<b>OUI</b> (mais délai des résultats parfois longs)
<b>PHARMACOLOGIQUE</b>	Composé actif dosable	NUCs: <b>NON</b> IPs: <b>OUI</b> Anti Intégrase: <b>OUI</b> Inh. CCR5: <b>OUI</b>
	Effet concentration-dépendant	<b>Variable</b> selon 1/ARVs 2/ contexte clinique
	Index thérapeutique étroit	<b>+/-</b> ARV 1ere generation <b>NON</b> pour ARVs recents (Anti I)
<b>PHARMACOCINETIQUE</b>	Variabilité inter-patients importante	<b>OUI</b> mais critère pas forcément pertinent (RAL,DOLU par ex.)
	Variabilité intra-patient faible	<b>NON</b> avec la plupart des ARV
<b>CLINIQUE</b>	Données cliniques définissant des <b>objectifs</b> de concentration	<b>Inconstantes / fiabilité variable</b> selon les ARVs: NUC s = 0; NNRTI inconstants voire inexistant; IP/ INI mal définis

# STP/TDM des ARVs : CONTRE

## Peu d'études cliniques, anciennes et contradictoires

---

### Suivi thérapeutique utile

- Viradapt (Durant J et al., AIDS **2000**)

→ La concentration des ARVs est un facteur indépendant de meilleure réponse antirétrovirale à S48 : -1,28 log si conc. optimale vs - 0,36 log si conc. sous optimale (p<0,005)

- Athena (Fletcher CV et al., AIDS **2002**)

→ Meilleur taux de patients < 500 copies à S48 dans le groupe dosé avec posologie adaptée si besoin (78,2%) vs le groupe contrôle (55,1%)

### Suivi thérapeutique inutile

- PharmAdapt (Clevenbergh P et al., AIDS 2002)

→ Pas de bénéfice du suivi thérapeutique chez les patients dosés vs le groupe contrôle à S12 (25% de patients ont une modification de posologie)

- Genophar (Bossi P et al., HIV Med 2004)

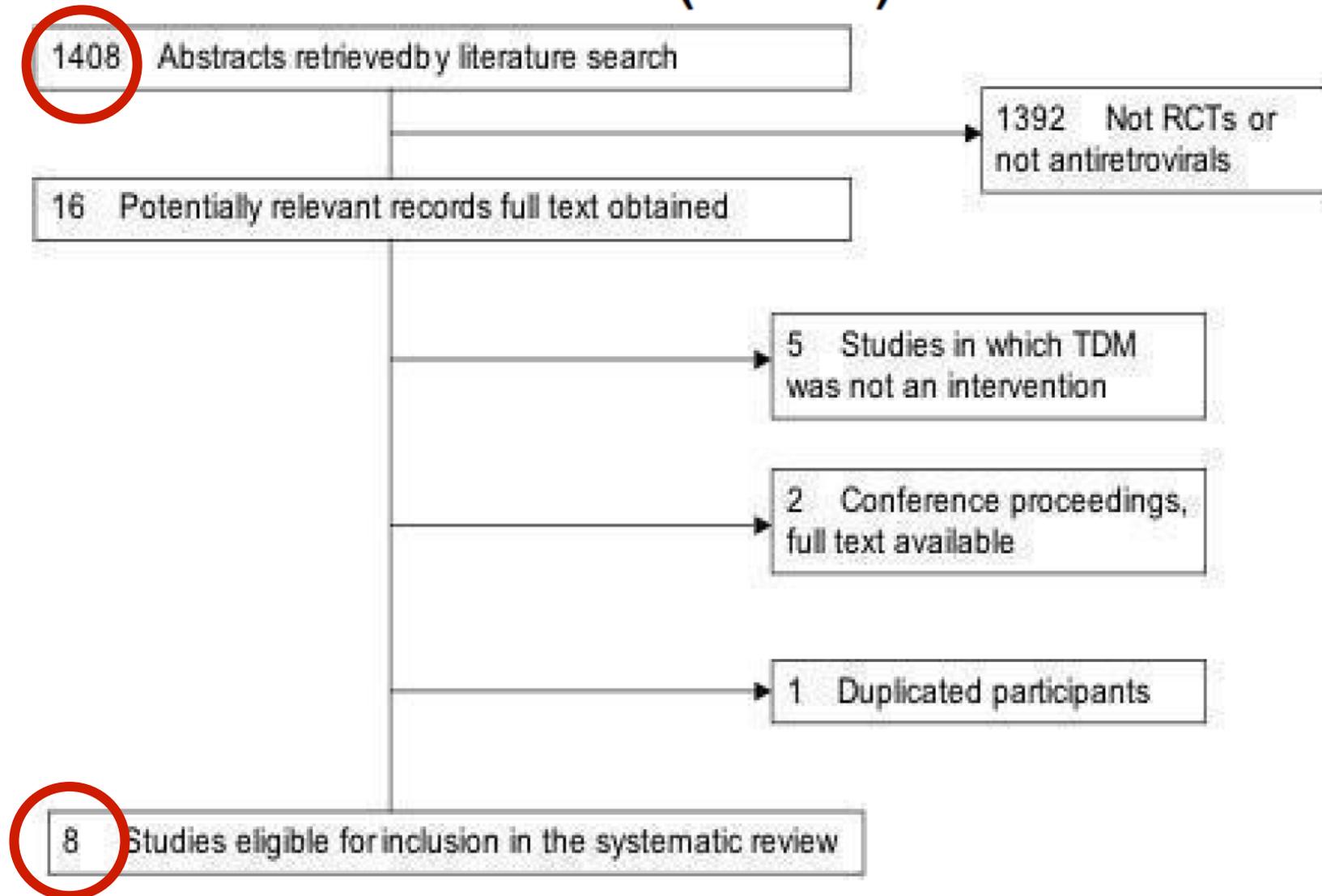
→ Pas de bénéfice du suivi thérapeutique chez les patients dosés vs le groupe contrôle à S12 : 45% vs 43% < 200 copies à S12

⇒ **Données anciennes et contradictoires avec des ARVs de puissance antirétrovirale modérée**



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

# Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review)



# Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review)

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 TDM of all ARVs vs. SOC, outcome: 1.1 Participants achieving viral load <500 copies/ml at 24 weeks.

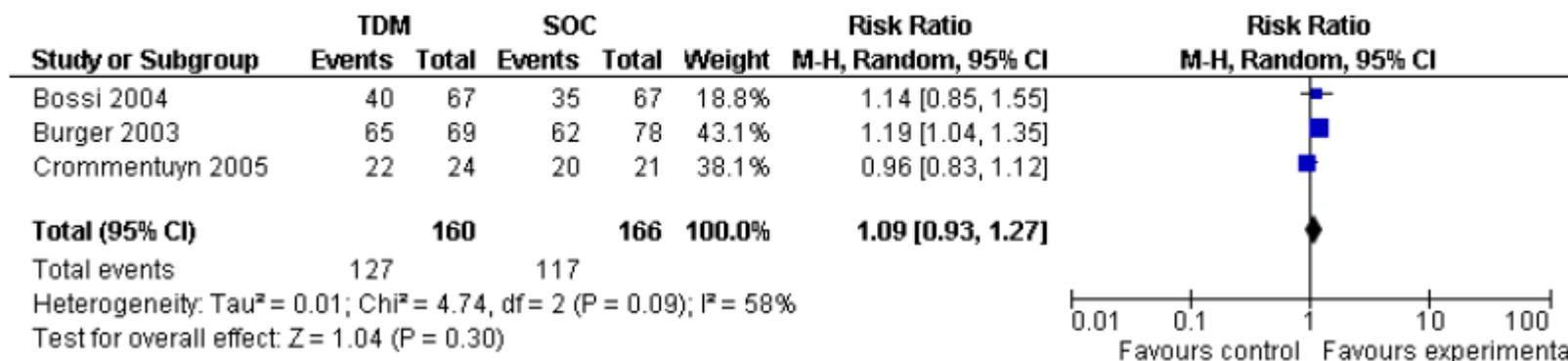
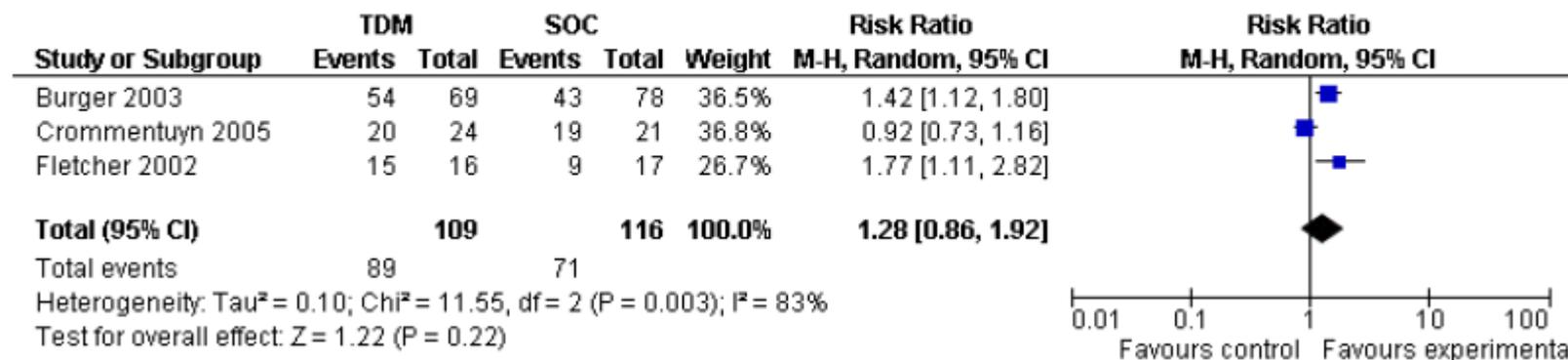
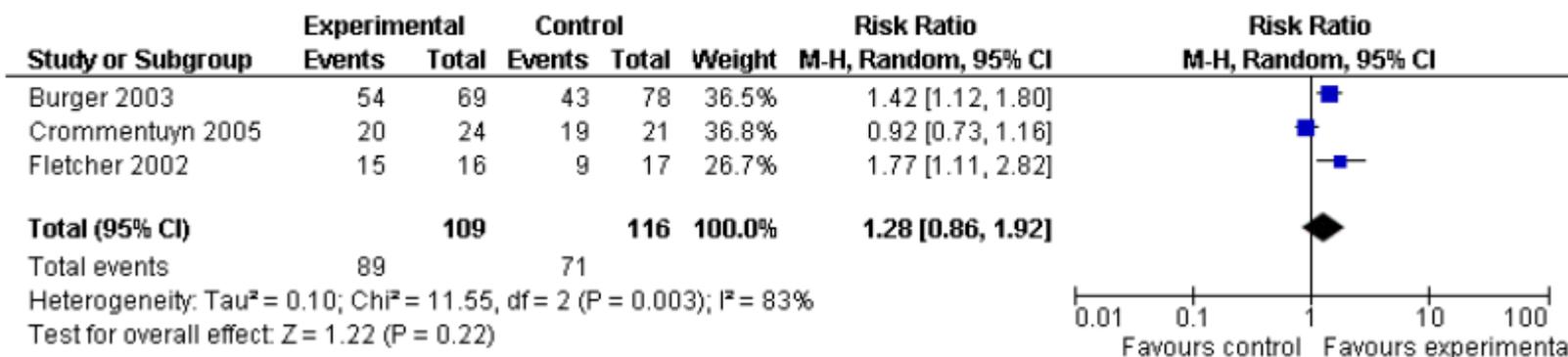


Figure 5. Forest plot of comparison: 1 TDM of all ARVs vs. SOC, outcome: 1.2 Participants achieving viral load <500 copies/ml at 1 year.

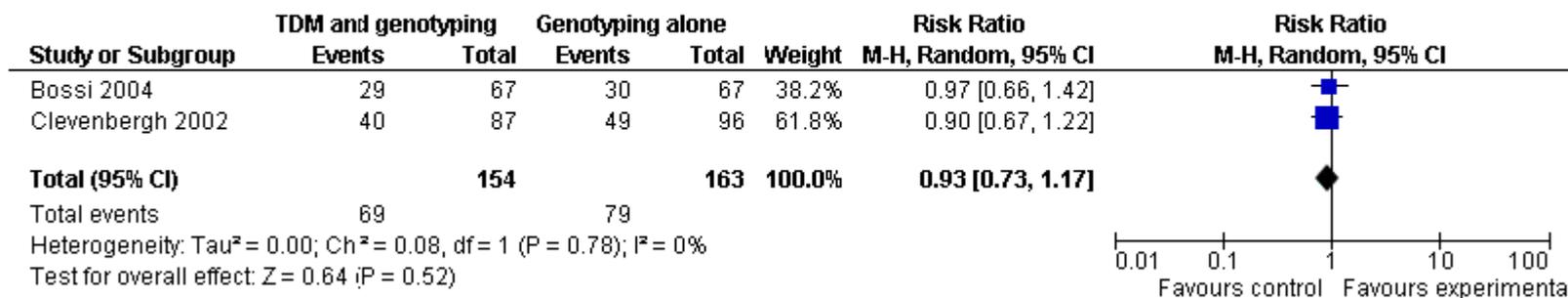


# Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review)

**Figure 7. Forest plot of comparison: 2 ARV naive participants - TDM of all ARVs vs. SOC, outcome: 2.2 Participants achieving viral load <500 copies/ml at 52 weeks.**

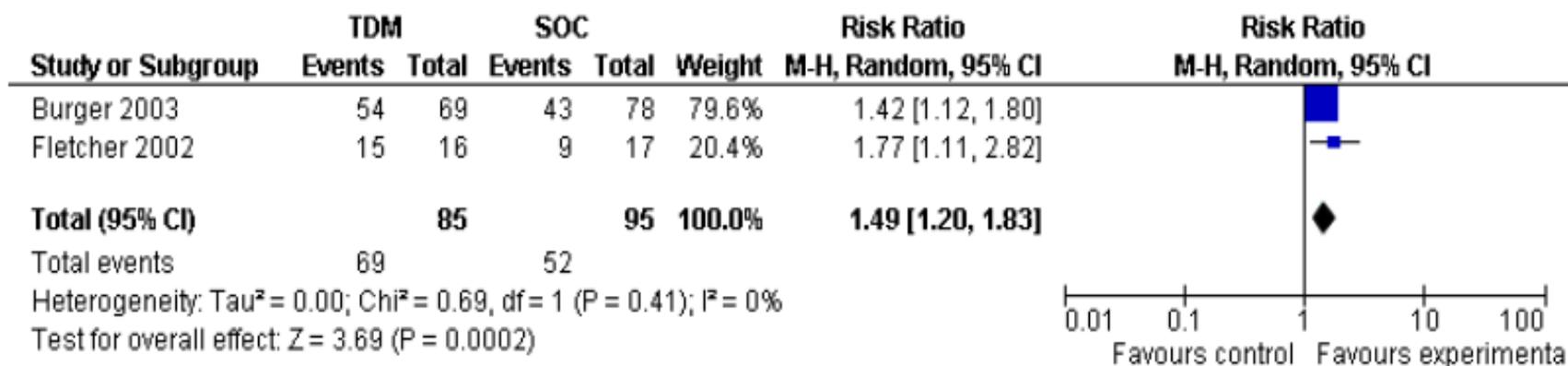


**Figure 9. Forest plot of comparison: 4 ARV experienced participants - TDM and genotype testing vs. genotype testing alone, outcome: 4.1 Participants achieving viral load <200 copies/ml at 12 weeks.**



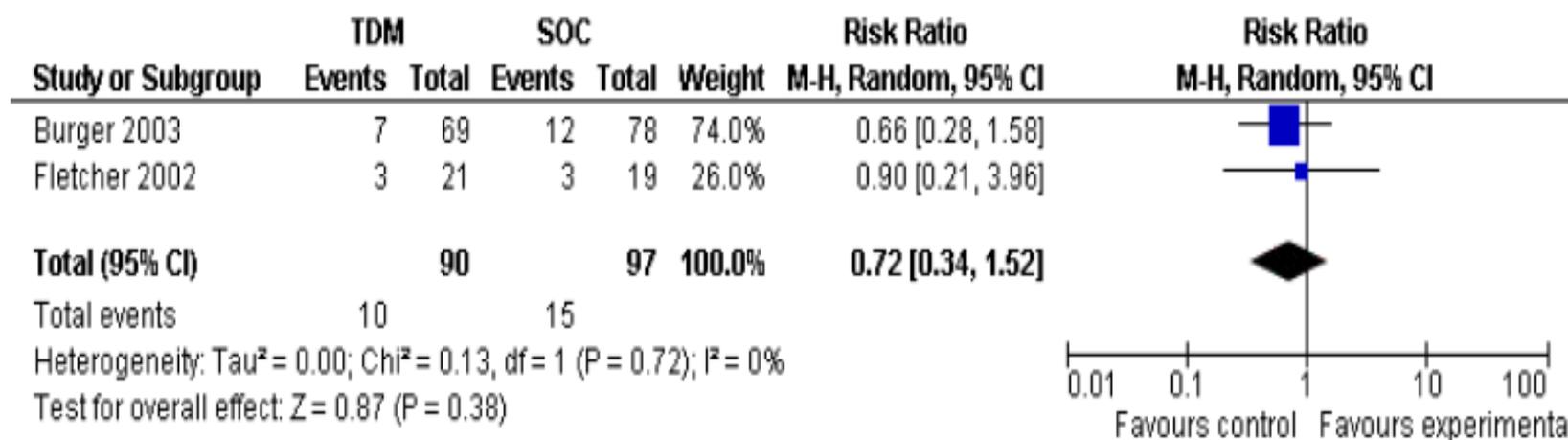
# Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review)

Figure 8. Forest plot of comparison: 3 ARV naive participants - TDM of unboosted PIs vs. SOC, outcome: 3.1 Participants achieving viral load <500 copies/ml at 52 weeks.



# Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV (Review)

Figure 10. Forest plot of comparison: 5 Switching or stopping due to toxicity, outcome: 5.1 Stopping due to toxicity.



# INDICATIONS DU STP (Rapport Experts France – 2014)

## 1. Suivi d'un nouveau traitement :

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est **recommandée (BIII)** en cas :

- d'interaction médicamenteuse attendue,
- d'insuffisance hépatique **et** personnes co-infectées par le VHC ou le VHB,
- d'index de masse corporelle anormal,
- de grossesse dans certaines situations (initiation du traitement, pendant la grossesse, échec virologique),
- de malabsorption,
- d'insuffisance rénale (ténofovir/DF).

## 2. Echecs virologiques :

- **Recommandée (AIII)**. en cas d'échec virologique précoce ou rebond virologique

## 3. Toxicité (effets indésirables) :

- **Préconisée (BII)** devant une toxicité dose-dépendante.

# BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015

## 6.2.2 Therapeutic drug monitoring

### 6.2.2.1 Recommendation

- We recommend against the unselected use of TDM (GPP).
- TDM may be of clinical value in specific populations (e.g. children, pregnant women) or selected clinical scenarios (e.g. malabsorption, drug interactions, suspected non-adherence to therapy).

12 Asboe D, Aitken C, Boffito M *et al.* BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med* 2012; **13**: 1–44. Available at <http://www.bhiva.org/PublishedandApproved.aspx> (accessed April 2012).

# Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

USA DHHS, 2015

## Exposure-Response Relationship and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) for Antiretroviral Agents (Last updated April 8, 2015; last reviewed April 8, 2015)

### Panel's Recommendations

- Therapeutic drug monitoring for antiretroviral agents is not recommended for routine use in the management of HIV-infected patients **(BII)**.
- TDM may be considered in selected clinical scenarios, as discussed in the text below.

*Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional*

*Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion*

# Suivi thérapeutique des ARVs : POUR dans certains cas

- En cas d'interactions médicamenteuses potentielles
    - qui peuvent altérer l'efficacité ou majorer la toxicité
    - non étudiées
  - Efficacité  
Mais dépend
    - du statut immuno-virologique du patient
    - de la barrière génétique des ARVs
- Une interaction médicamenteuse peut être significative d'un point de vue pharmacocinétique sans impacter la réponse virologique
- Pas d'adaptation posologique possible avec les STR = changement de traitement obligatoire
- Toxicité
    - peu les ARVs, surtout les médicaments associés notamment en présence d'un IP/r
  - Chez l'IH ou IR sévère
    - Peu de données sur les adaptations posologiques
  - Chez la femme enceinte 3<sup>ème</sup> Trimestre

# Pourquoi STP/TDM ARV peu efficaces?

- ARV de plus en plus efficaces et de mieux en mieux tolérés: Intervalle Thérapeutique Large
- Importance des paramètres non PK. Sensibilité VIH, souche minoritaire
- Variabilité intra individuelle forte
- Multithérapie = > pardonance vis-à-vis d'un des ARV de la combinaison
- Taux de succès (> 90% en routine) limite les « marges de progression »
- Excellent marqueur d'efficacité ARV (Se, Sp) = Charge Virale plasmatique

# Conclusions

- Peu d'essais contrôlés évaluant intérêt TDM ARV
- Aucun essai depuis 12 ans
- Analyse Systématique Cochran ne montre un intérêt qu'avec IP non boosté notamment IDV, NFV (non utilisés actuellement)
- Indications TDM devenues marginales: au cas par cas
- Avenir: Marqueur d'exposition ARV sur long terme (« Hb Glycquée des ARV »: dosage capillaires ?)

MERCI à Jean-Marie POIRIER, Pharmacologue à St Antoine

**MERCI !**

**BACK UP**

# Pourquoi doser les ARV ?

- Déterminer la posologie optimale d'un ARV en cours de développement
- Améliorer la connaissance d'un ARV et les déterminants des échecs par inefficacité, les déterminants de la résistance , des intolérances...
  
- Vérifier que la concentration est efficace
- Vérifier que la concentration n'expose pas à des risques excessifs d'effets indésirables
- S'assurer que les concentrations sont dans l'intervalle thérapeutique dans un contexte d'interactions médicamenteuses possibles (co-médications)
- S'assurer que les concentrations sont dans l'intervalle thérapeutique dans un contexte physiologique particulier (enfants, femme enceinte, patients âgés, insuffisance rénale, insuffisance hépatique)
- Réduire la dose ARV (usage rationnel , et économique, des ARV)

# Pré Requis justifiant l'intérêt potentiel du TDM

- Forte variabilité inter-patients des concentrations
- Faible variabilité individuelle

## Suivi thérapeutique des ARVs : POUR dans certains cas

- Chez des patients faiblement répliquants, notamment s'ils sont lourdement pré-traités

### Untimed drug levels is one of the strongest predictors of time to pVL >1000

Predictors of virological failure (N=328)

Variable	Unadjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR (95% CI)	P-value
Untimed drug level: <b>Therapeutic</b>	1.00	<0.001	1.00	<0.001
<b>Suboptimal</b>	3.37 (2.38-4.77)		2.53 (1.72-3.72)	
GSS: ≥3	1.00	0.003	1.00	0.04
<3	1.86 (1.24-2.78)		1.55 (1.02-2.34)	
Age (years)	0.97 (0.95-0.99)	0.012	0.98 (0.96-1)	0.087
pVL at low-level viraemia: 0-249	1.0	<0.001	1.0	<0.001
(copies/mL) 250-499	2.55 (1.02-6.38)		2.48 (0.99-6.22)	
500-749	2.79 (1.09-7.18)		2.36 (0.91-6.11)	
750-999	5.42 (2.15-13.66)		3.65 (1.42-9.39)	

All p-value are derived from Cox Proportional Hazard Models

## Suivi thérapeutique des ARVs : CONTRE mesure de l'observance

---

- Conc. nulle ou anormalement faible = mauvaise observance (ou interaction médicamenteuse)
  - Conc. normale = bonne observance à court terme = prise correcte des ARVs qq jours avant le prélèvement
  - Le dosage plasmatique des ARVs n'est pas un bon marqueur de l'adhésion au traitement
  - Patient en trithérapie avec CV détectable et conc. nulle
    - Echec virologique lié probablement à une mauvaise observance  
Mais possibilité de résistance à au moins une composante du Tt
  - Patient en trithérapie avec CV détectable et conc. normale
    - Echec virologique lié probablement à une résistance au Tt
- ⇒ Dans tous les cas : faire un géno

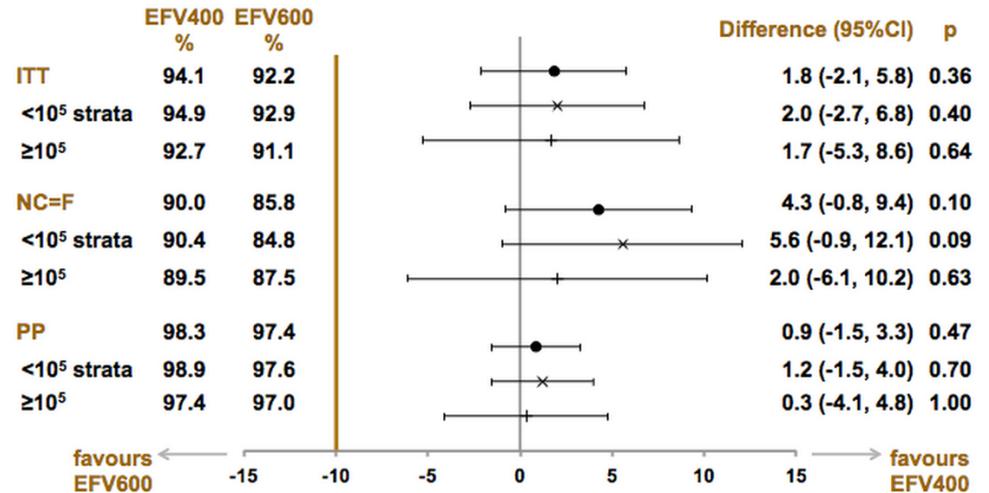
# Suivi thérapeutique des ARVs : CONTRE

## Relation concentration / efficacité virologique : bien définie ?

EFV 400 vs 600 mg qd (Encore 1 study)

Difference in percentage of participants with pVL <200 copies/mL

### Primary endpoint: non inferiority at week 48



- EFV 400 et 600 mg qd : même puissance virologique au seuil de 200 copies

### Sous-étude pK

- 400 mg qd (n=28)
- 600 mg qd (=18)
- C24h d'EFV < 1,0 mg/l (seuil actuel d'efficacité )
  - 46 % (13/28) des patients avec 400 mg d'EFV
  - 28 % (5/18) avec 600 mg

- Conclusion des auteurs : ré-évaluer la zone thérapeutique de l'EFV

(Dickinson L et al., CROI 2014)

# Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women

Matthieu Roustit,<sup>1,2</sup> Malik Jlaïel,<sup>1</sup> Pascale Leclercq<sup>3</sup> &  
Françoise Stanke-Labesque<sup>1,2,4</sup>

Vignettes cliniques pour  
l'intervention « pharmacologie » de  
Viroteam 2015

# Elle prend ou elle prend pas ?

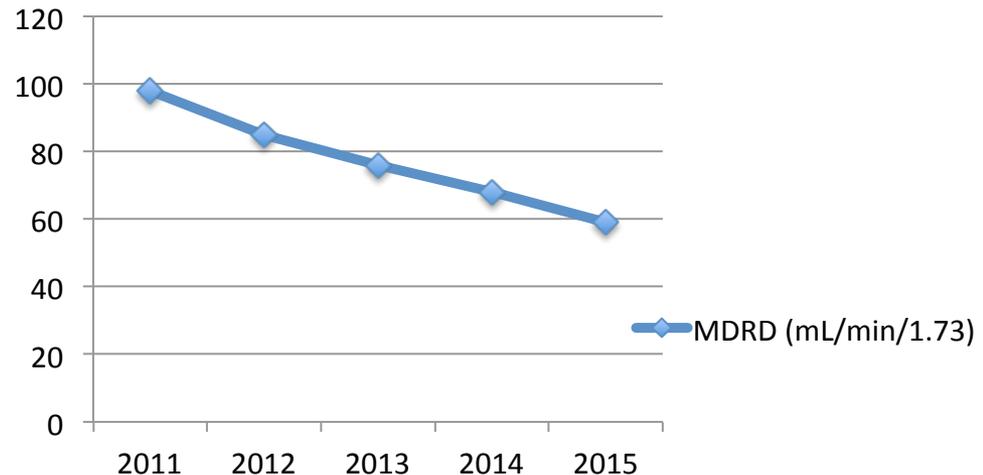
- Sidonie, 19 ans, a été infectée à la naissance. Elle est traitée depuis l'âge de 6 ans...
- Sous atripla<sup>®</sup> depuis 4 ans, elle a eu une charge virale indétectable jusqu'aux deux derniers prélèvements, qui retrouvent une CV une fois à 2.6 log et une fois à 2.1 log. Le séquençage ne montre pas de mutations. Elle dit n'avoir fait aucune modification dans son traitement.
  - Faut-il doser les ARV. Si oui, lesquels, quand ?

# 144 kg, c'est trop ?

- Albert à une schizophrénie légère avec une polyphagie nocturne. Suite à plusieurs interruptions de traitements et difficultés d'observance, il est actuellement sous traitement de troisième ligne par raltegravir/tenofovir/emtricitabine. Son poids est passé de 78 à 144 kg en deux ans. Alors qu'il avait des charges virales indétectables depuis 2 ans, le dernier prélèvement retrouve 2.2 log...
  - Faut-il doser, quoi et quand ?

# Les chutes du MDRD

- Philippe est sous traitement par ténofovir (au sein de différentes associations) depuis 8 ans.
- Le poids ne s'est pas modifié, il n'y a pas de protéinurie, le sédiment urinaire est normal
- Je dose ou j'arrête ?



# Marie José, 58 ans

- Infection par le VIH connue depuis 1996
- Plusieurs combinaisons de nucléosidiques/INNRT/IP;  
Traitement actuel: *Truvada 1cp/j, Norvir 100mg/j, Prezista 800 1cp/j*
- Poids 47 kg, taille 162 cm
  - ex clinique normal mais troubles du transit modérés (selles molles et irrégulières)
- Biologie:
  - CV<20, CD4= 430/mm<sup>3</sup>
  - Créatininémie 78µM/l, MDRD 70ml/mn, protéinurie 0,12 g/l ;
  - CT 6,1 mM/l, HDL-C 1,1mM/l, LDL-C 4,3mM/l, TG 2,2 mM/l
- Dosage ARV: CTDF:125ng/ml, CRTV: 250ng/ml, CDRV: 4100ng/ml
- **Quelle conduite à tenir concernant le traitement ARV?**

# Mais pourquoi j'ai dosé !

- Kevin est sous traitement ARV depuis plusieurs années, avec plusieurs lignes de NRTI associées à des NNRTI ou des IP
- La charge virale a toujours été indétectable sous traitement, quelle que soit l'association.
- Pour des raisons de simplification, il a été mis en monothérapie de Darunavir/r. La CV est toujours indétectable à 1 an, la tolérance parfaite : Kevin est un homme heureux !
- Le pharmacologue responsable du dosage de darunavir vous réponde :

  - le dosage résiduel de darunavir juste avant la prise est de 500 ng/mL
  - Ce résultat est franchement inférieur à la  $C_{\min}$  habituellement observée [ $C_{\min}$  médiane sous DRV/r 800/100 à 2041 ng/mL]

- Que fais-je ???