

Le meilleur du VIH 2022

pharmacologie

Sébastien Lalanne

30 novembre 2022



Service de pharmacologie biologique,
CHU de Rennes, Université Rennes 1

Long acting :
cabotégavir-rilpivirine

Facteurs de variabilité de la PK et lien concentration-effet



Clinical implications of cabotegravir-LA and rilpivirine-LA plasma concentrations

Charles Flexner, MD
Johns Hopkins University

Parameter	Final Model OR (95% CI), p-value*
RPV RAM(s) at baseline†	37.24 (8.44–>99), p<0.001
Log ₂ of post hoc Week 8 RPV trough concentration	4.17 (1.59–11.11), p=0.004
Baseline HIV-1 subtype A6/A1	6.59 (1.82–25.26), p=0.005
BMI (kg/m ²) at baseline	1.13 (1.03–1.25), p=0.014
Pre-specified INSTI mutation (excluding L74I non-M mixture) at baseline†	0.11 (0.01–0.83), p=0.029
Log ₂ of post hoc Week 8 CAB trough concentration	Not significant
Female at birth	Not significant
Q8W regimen	Not significant
L74I (non-M mixture) INSTI polymorphism at baseline	Not significant
NNRTI RAM(s) (excluding RPV RAMs) at baseline†	Not significant

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

Moyenne géométrique [5^{ème}; 95^{ème} percentiles]†

	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

Glasgow 2020, Cutrell AG Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. AIDS. 2021 Jul 15;35(9):1333-1342

Cvf à 48 semaines, données de phase III poolés, cvf = 1%

Recos ANRS déc. 2021

Quoi de neuf ?

Received: 29 August 2021 | Revised: 16 May 2022 | Accepted: 21 May 2022
DOI: 10.1111/bcp.15439

ORIGINAL ARTICLE



Population pharmacokinetics of cabotegravir following administration of oral tablet and long-acting intramuscular injection in adult HIV-1-infected and uninfected subjects

Kelong Han¹ | Mark Baker² | Mark Lovern³ | Prokash Paul³ | Yuan Xiong⁴ |
Parul Patel² | Katy P. Moore² | Ciara S. Seal¹ | Amy G. Cutrell² |
Ronald D. D'Amico² | Paul D. Benn² | Raphael J. Landovitz⁵ | Mark A. Marzinke⁶ |
William R. Spreen² | Susan L. Ford⁷

The model-building dataset included 23,926 plasma concentrations from 1647 adult HIV-1-infected (72%) and uninfected (28%) subjects in 16 studies at seven dose levels (oral 10-60 mg, long-acting [LA] intramuscular injection 200-800 mg).

- Impact des co-variables sur le modèle : **maximum 32%**
- Validation externe, BMI médian 26
- Co-variables étudiées = relevées pour >80% des sujets



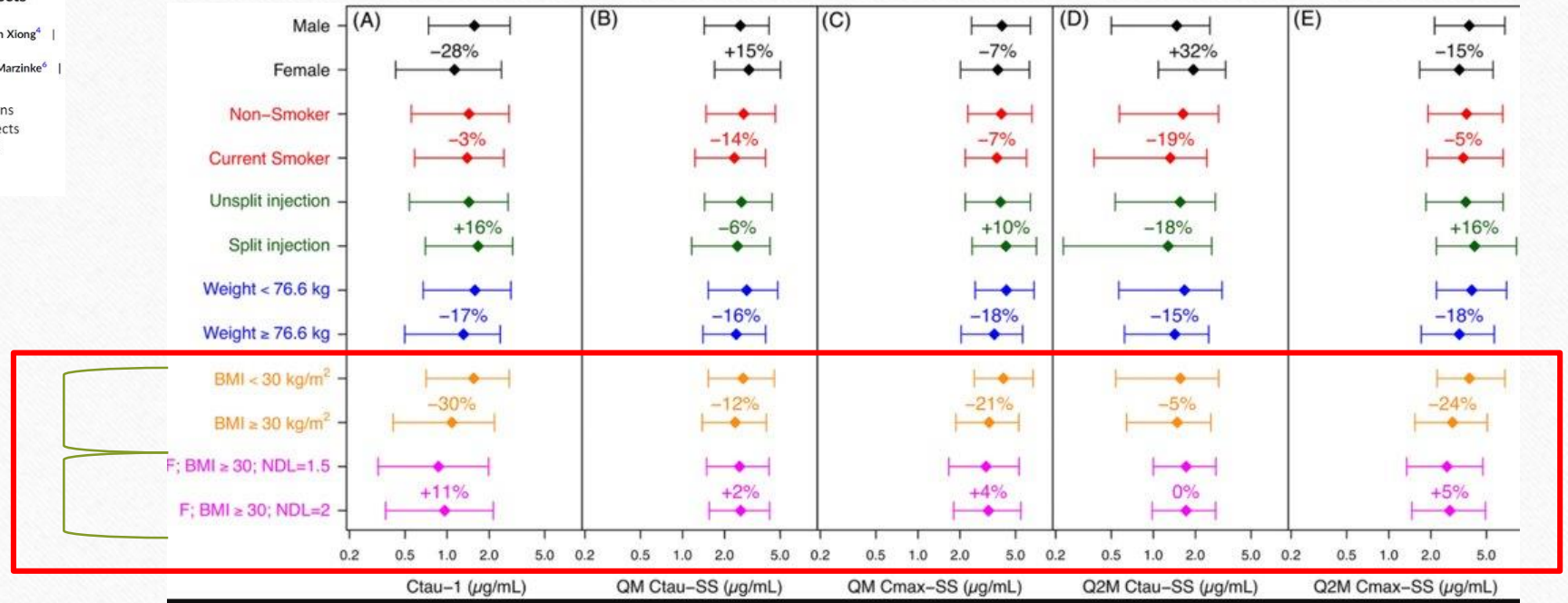
Population pharmacokinetics of cabotegravir following administration of oral tablet and long-acting intramuscular injection in adult HIV-1-infected and uninfected subjects

Kelong Han¹ | Mark Baker² | Mark Lovern³ | Prokash Paul² | Yuan Xiong⁴ | Parul Patel² | Katy P. Moore² | Ciara S. Seal¹ | Amy G. Cutrell² | Ronald D. D'Amico² | Paul D. Benn² | Raphael J. Landovitz² | Mark A. Marzinko⁶ | William R. Spreen² | Susan L. Ford⁷

The model-building dataset included 23,926 plasma concentrations from 1647 adult HIV-1-infected (72%) and uninfected (28%) subjects in 16 studies at seven dose levels (oral 10-60 mg, long-acting [LA] intramuscular injection 200-800 mg).

Quoi de neuf ?

Médiane (IQR)



Ka LA associated with with female sex, unsplit injection, higher body mass index and shorter needles

KA_{LA} : 47.8% higher if split injection

Expanded multivariable models to assist patient selection for long-acting cabotegravir+rilpivirine treatment: drug concentration and viral factors associated with virological failure over 152 weeks

- Données des essais FLAIR (jusqu'à S124), ATLAS (jusqu'à S96) et ATLAS-2M (jusqu'à S152)
- Modèle multivarié pour prédire l'échec virologique confirmé (2 CV consécutives > 200 c/ml)
 - Analyse prenant en compte **les variables à l'inclusion et les données PK sous traitement** : 1 224 dossiers
- Nombre total d'échecs virologiques confirmés, n = 23 (1,4 %)

cvf

Analyse multivariée incluant les facteurs à l'inclusion et les données PK sous traitement

	Risque relatif incidence ajusté (IC 95 %) [p], (n = 1 124)
Mutations de résistance à RPV : Oui/Non	25,7 (7,17-92,2) [$<0,0001$]
Sous-type VIH-1 A6/A1: Oui/Non	15,5 (4,69-50,9) [$<0,0001$]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) CAB prédite à S44	5,99 (1,94-18,5) [0,0019]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) RPV prédite à S44	4,16 (1,04-16,7) [0,0441]
$\log_2 C_{\text{résiduelle}}$ (mg/l) CAB prédite à S4	2,20 (1,21-4,00) [0,01]

L'IMC ne sort pas dans le modèle, probablement du fait de la corrélation avec la PK de CAB

Nombre de facteurs de risque et échec / CV < 50 c/ml

	Echec virologique confirmé, n (%)	CV < 50 c/ml, n (%)
Aucun facteur	0/664 (0%)	584/664 (88,0%)
1 seul facteur	5/396 (1,3%)	339/396 (85,6%)
≥ 2 facteurs	17/232 (7,3%)	190/232 (81,9%)
≥ 3 facteurs	8/39 (20,5%)	28/39 (71,8%)
Total	22/1292 (1,7%)	1113/1292 (86,1%)

Bonne sensibilité et spécificité de la présence de ≥ 3 facteurs, mais cette situation ne concerne que 39 patients (3 % de la population)

	VPP	VPN	Sensibilité	Spécificité
≥ 3 facteurs	20,5 %	98,9 %	36,4 %	97,6 %
1 facteur, quel qu'il soit	1,3 %	98,1 %	22,7 %	69,2 %

Et en vraie vie ??

Real-Life Therapeutic Concentration Monitoring of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine: Preliminary Results of an Ongoing Prospective Observational Study in Switzerland

Prospectif, multicentrique

91 prélèvements, n=46

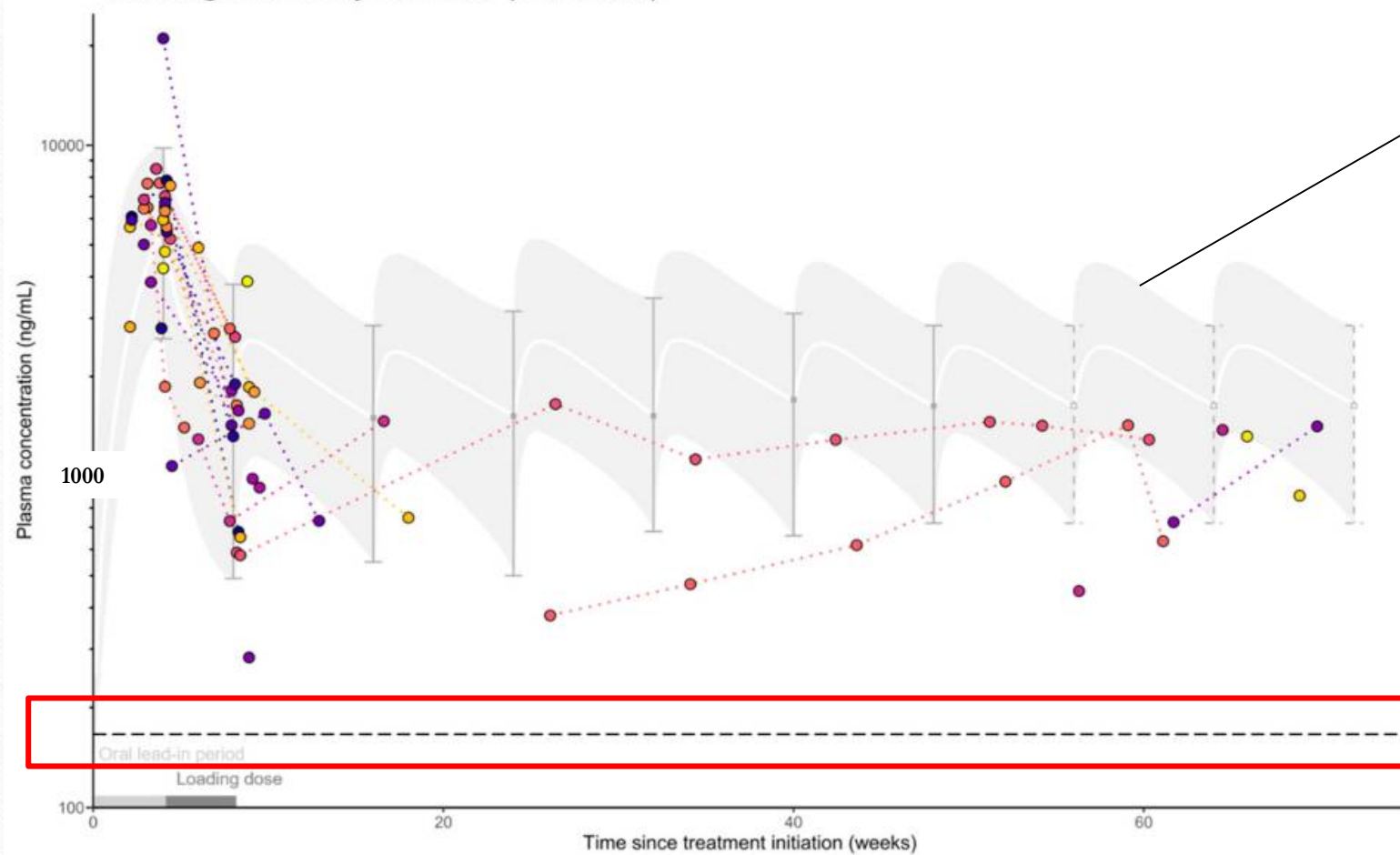
CAB-RPV q8w 96 %, lead-in p.o 83%

BMI médian 26



Population Characteristics Recorded at Last Cohort Visit or Last Sample Collection (n = 46)	Median (Range) or Number (%)
Demographic characteristics	
Sex:	
Male	38 (83)
Female	8 (17)
Ethnicity:	
Caucasian	29 (63)
Black	6 (13)
Hispanic American	3 (7)
Asian	3 (7)
Unknown	5 (10)
Age (year)	45 (28-62)
Body weight (kg)	83 (63-120)
Height (cm)	177 (161-189)
BMI (kg/m ²)	26 (19-37)
HIV molecular biology	
CD4 (cells/mm ³)	667 (191-1192)
HIV RNA (copies/mL)	
<50	43 (94)
>50 and <200	2 (4)

Cabotegravir every 8 weeks (44 PLWH)

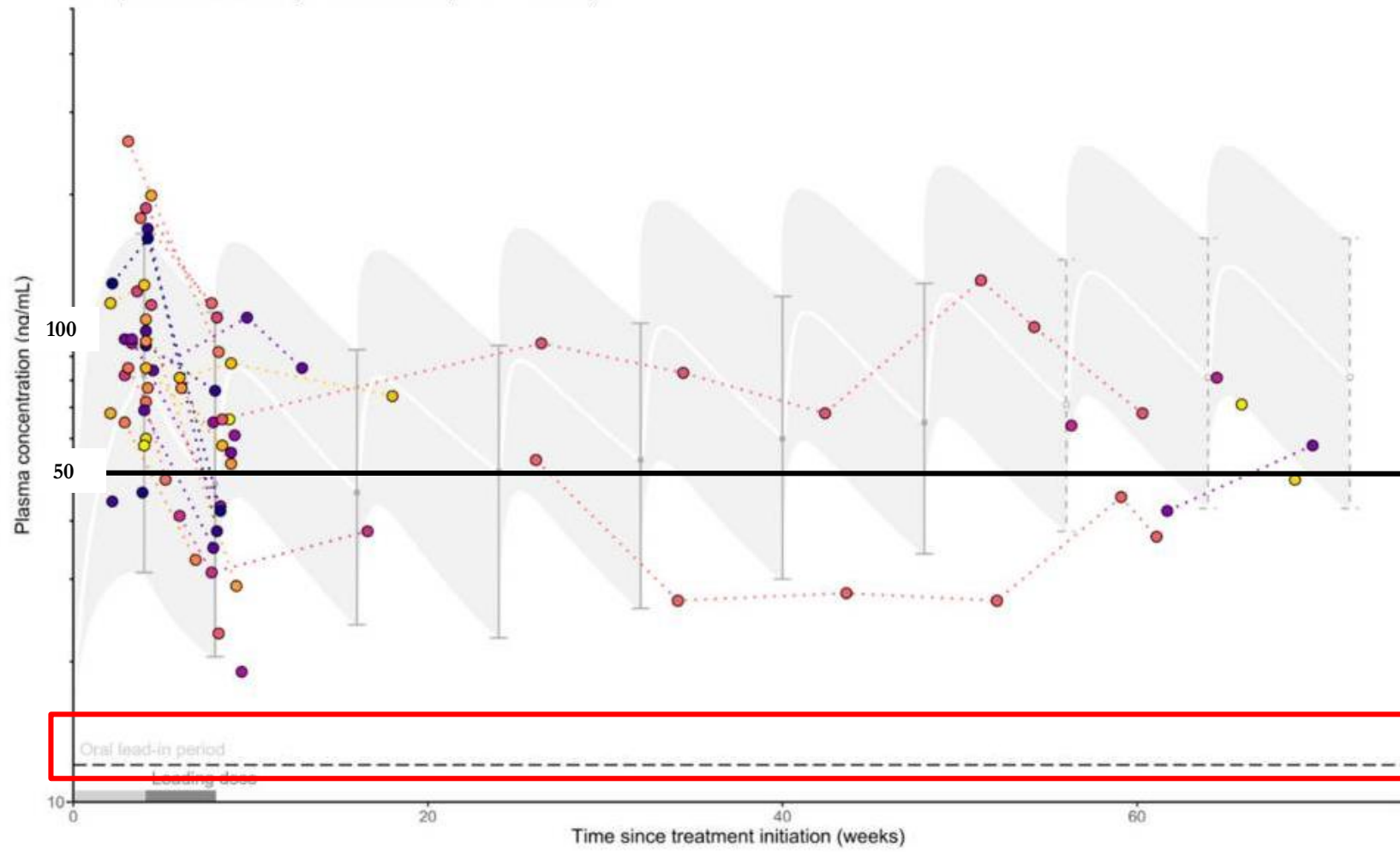


IC95% ATLAS2M

Variabilité interindividuelle
101%

PA IC₉₀ 166 ng/mL

Rilpivirine every 8 weeks (44 PLWH)



Variabilité interindividuelle
94%

13% patients à
2x PA IC₉₀

PA IC₉₀ 12 ng/mL

CAB-RPV : bilan

Vers une association de facteurs de risque de CVF ?

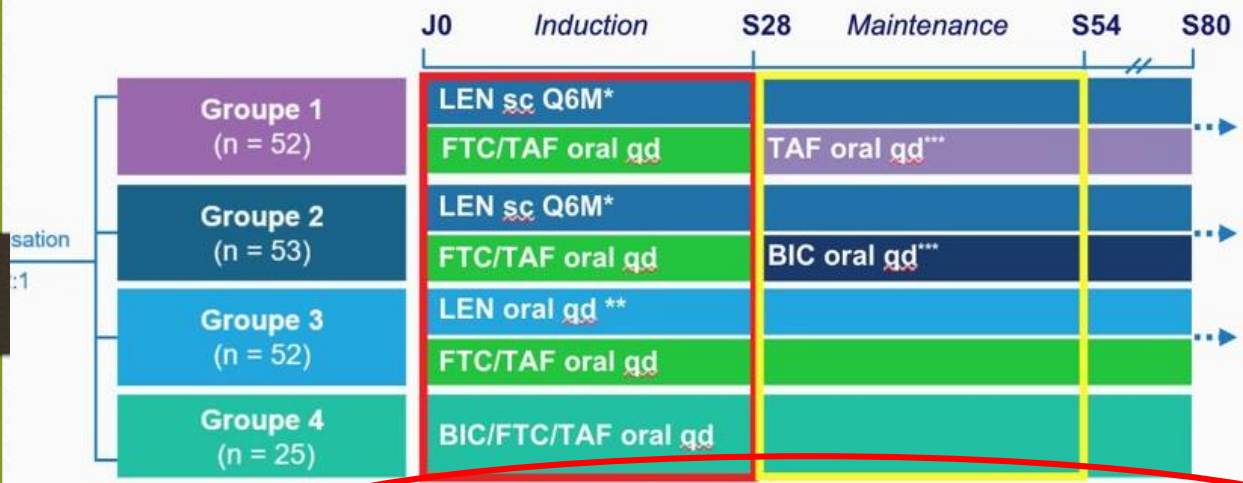
- Mutations RPV
- Sous type A6/A1
- C_{\min} S4/S44 Cab/Rpv
- BMI
- Aiguilles courtes

Vigilance si >2 facteurs

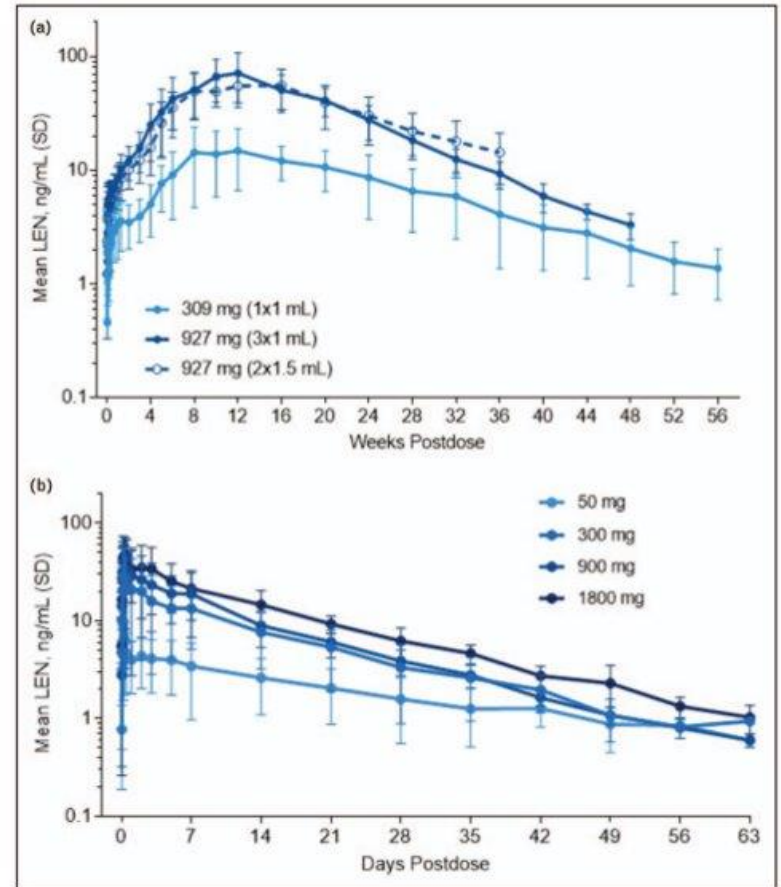
Lien concentration effet : le **cabotégravir** aussi !
+ **Large variabilité PK CAB/RPV** en vraie vie

Long acting (2) lénacapavir

Quoi de neuf côté lénacapavir ?



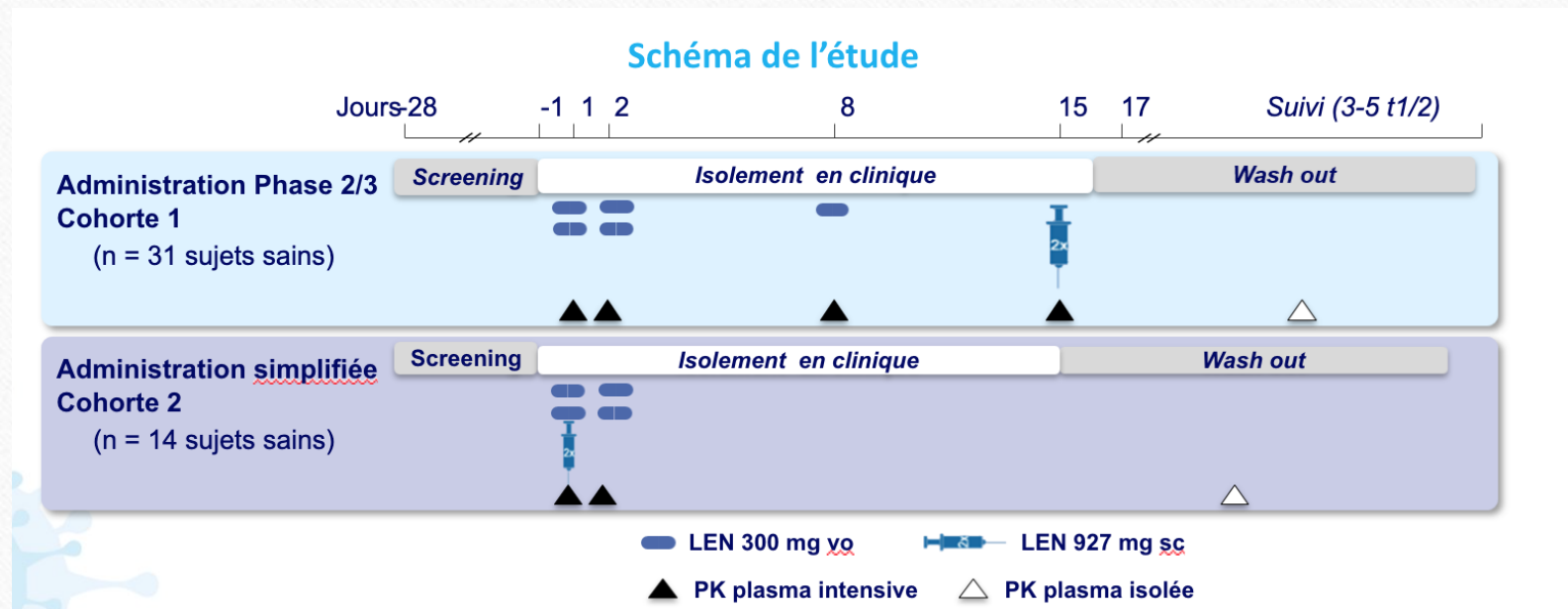
* LEN lead-in oral (600 mg J1 et J2, 300 mg à J8) puis LEN sc : 927 mg (2 x 1,5 ml) à J15 puis tous les 6 mois
 ** LEN oral 600 mg J1 et J2, puis 50 mg/j à partir de J3



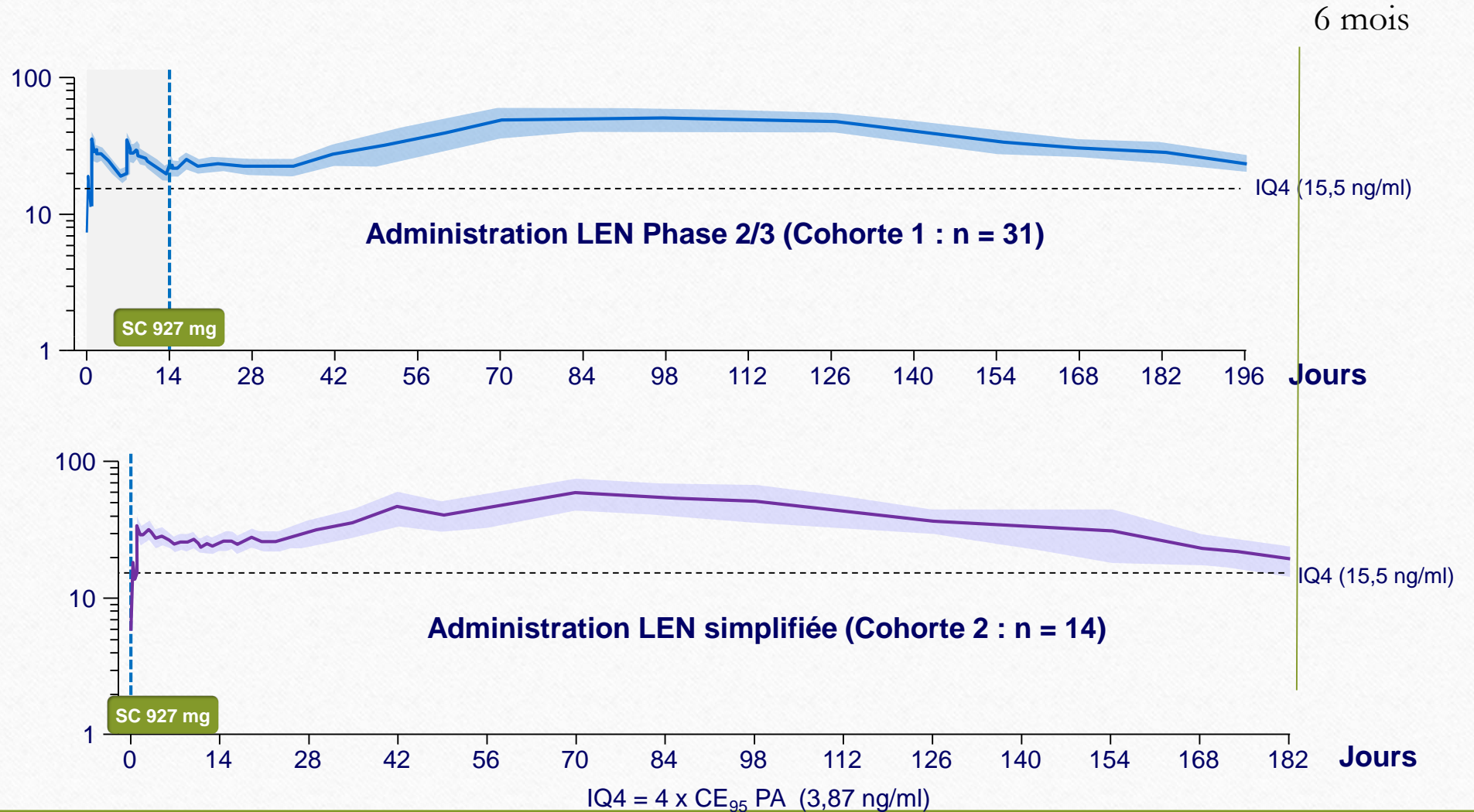
Lénacapavir : nouveau schéma d'administration simplifié en sc + po dès J0 (1)

- **Objectifs :**

- Comparer les PK plasma de LEN :
- du schéma d'administration initial (Cohorte 1)
- et d'un nouveau schéma simplifié (Cohorte 2) : administrations orales et sc concomitantes



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



Paramètres PK

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 _{max} , ng/ml	22,0 (45,5)	40,4 (43,4)	39,3 (44,7)	58,7 (58,1)
T _{max} , 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 _{min} , ng/ml	11,8 (57,2)	19,1 (40,0)	19,9 (40,4)	29,8 (67,6)
ASC _{0-196 jours} 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 _{max} , ng/ml	20,1 (34,5)	67,1 (47,2)
T _{max} , heures, médiane (Q1-Q3) [jours]	6,00 (4,00-8,00) [0,25]	1653,9 (985,0-1991) [68,9]
C _{min} , ng/ml	14,4 (36,9)	21,4 (93,1)
ASC _{0-182 jours} h.ng/ml	148 284 (56,6)	

*Presented as mean (% coefficient of variation) except Tmax and time of last observed concentration (Tlast), which are presented as median (quartiles 1, 3). AUC, area under curve; Clast, concentration at last observed time point; Cmax, maximal concentration.

Conclusion

- Concentrations efficaces de LEN rapidement atteintes et maintenues durant tout l'intervalle de temps entre 2 administrations pour les 2 schémas
- C_{\max} et ASC ne diffèrent que de $\pm 8 \%$ et $\pm 11 \%$ entre le schéma initial et le nouveau schéma simplifié

Lénacapavir : facteurs de variabilités de la PK (1)

•Objectifs

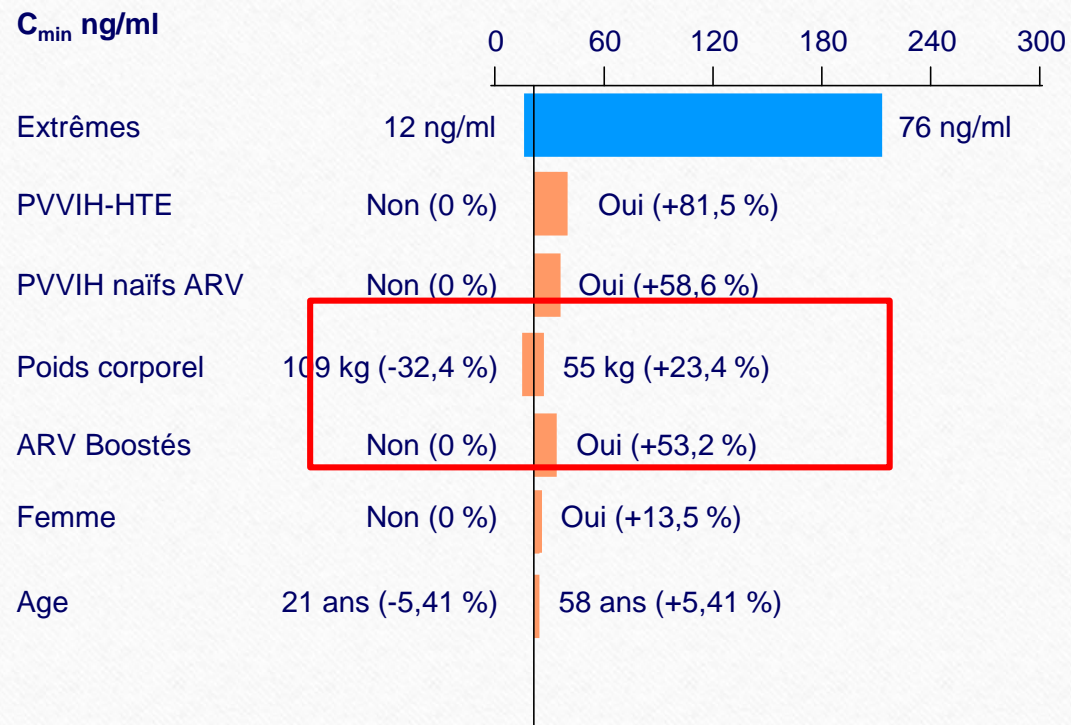
- Construire un modèle PK population de LEN à l'aide des données collectées dans les différents essais chez volontaires sains (VS) et patients VIH+ (PVVIH)
- Estimer les différents paramètres PK de ce modèle ainsi que leurs variabilités interindividuelles
- Evaluer les effets des **co-variables démographiques et physiologiques**

•Méthode

- Schéma d'administration de LEN :
 - Phase orale : 600 mg (2 cps à 300 mg) à J1 et J2 puis 300 mg à J8
 - Phase sc : 927 mg à J15 puis tous les 6 mois
- Collection de données de 7 essais cliniques (n=384)
- Co-variables évaluées dans le modèle : boosters (RTV ou cobicistat), poids corporel, âge, sexe, ethnie, schéma de doses, PVVIH naïf d'ARV ou prétraité (HTE)

Lénacapavir : facteurs de variabilités de la C_{min}

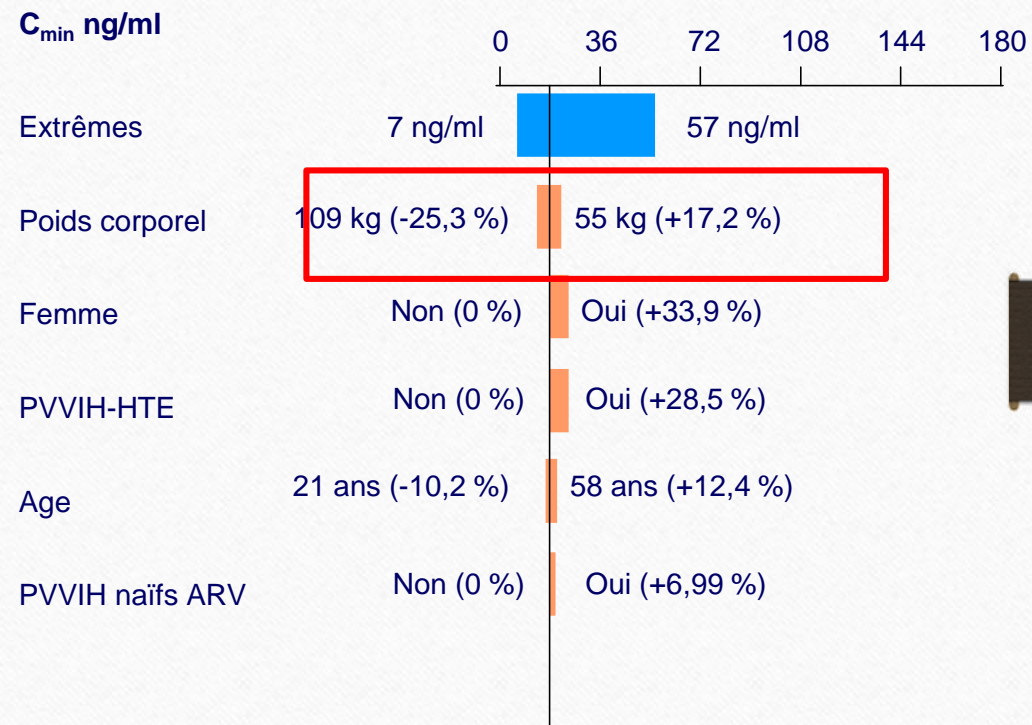
J1-15 (dose de charge orale)



Base 22,2 ng/ml

70 kg, 34 ans, homme, volontaire sain, non boosté

J15-S26 (administration sc)



Base 18,6 ng/ml

70 kg, 34 ans, homme, volontaire sain

*Base refers to median post hoc C_{trough}; blue shading represents 5th to 95th percentile exposure range across entire analyzed population; orange shading represents influence of single or combined covariates on steady-state exposure; upper and lower values for each covariate capture 90% of plausible range in population; %s represent % changes of exposures from base; covariates sorted by descending influence.

Conclusion

- = Éléments préliminaires d'identification de facteurs de variabilité PK
- Poids corporel total et présence de boosters identifiés comme co-variables impactant de manière significative l'exposition plasmatique de LEN
- Expositions les plus fortes retrouvées chez les PVVIH HTE : modifications d'expression de transporteurs d'efflux ou d'enzymes ?
- Méfiance : ce n'est pas un INI !

Islatravir

Islatravir

- Inhibiteur translocation transcriptase inverse : mécaction originale (analogue adenosine) : empêche **synthèse** ADNv
- + effet terminateur de chaîne (**incorporation** acide nucléique)
- puissance ++ (IC_{50} de l'ordre du pM), longue demi vie env 50h plasma

Lessons learned from islatravir toxicity?

Charles Flexner, MD
Johns Hopkins University



Essai en cours



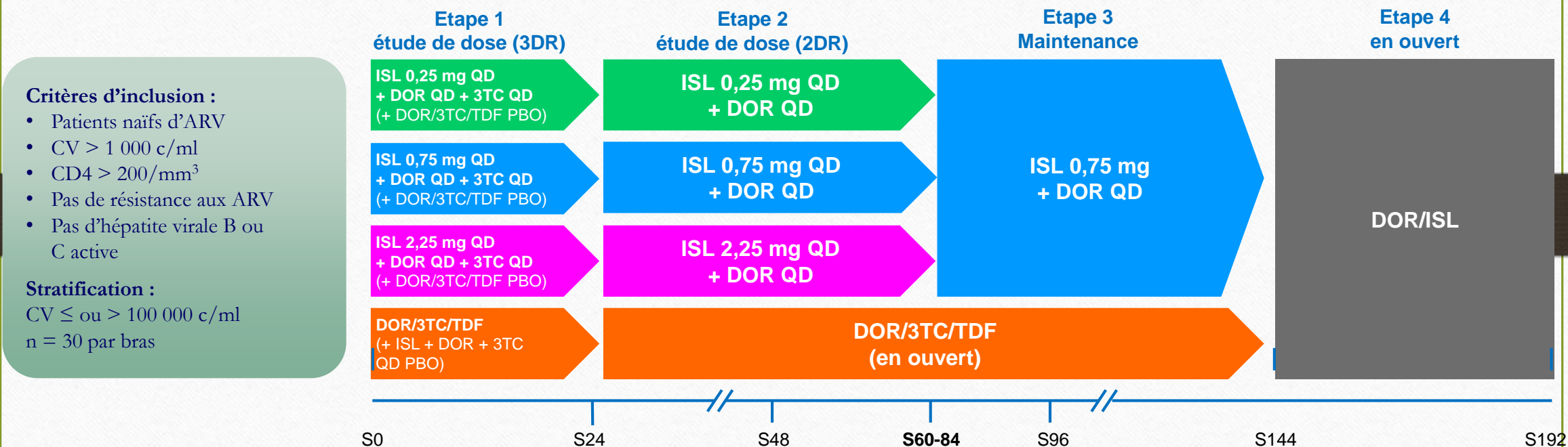
→ Lymphopénie (totaux et CD4)

Nov 2021 : **Phase 2b combiné à MK-8507 (INNTI) 1/sem**

Déc 2021 : PreP (IMPOWER)

Arrêt des inclusions phase 3 1/j + DOR(ILLUMINATE)

Analyse Post Hoc de l'évolution des lymphocytes dans l'essai de Phase 2 P011 de recherche de dose



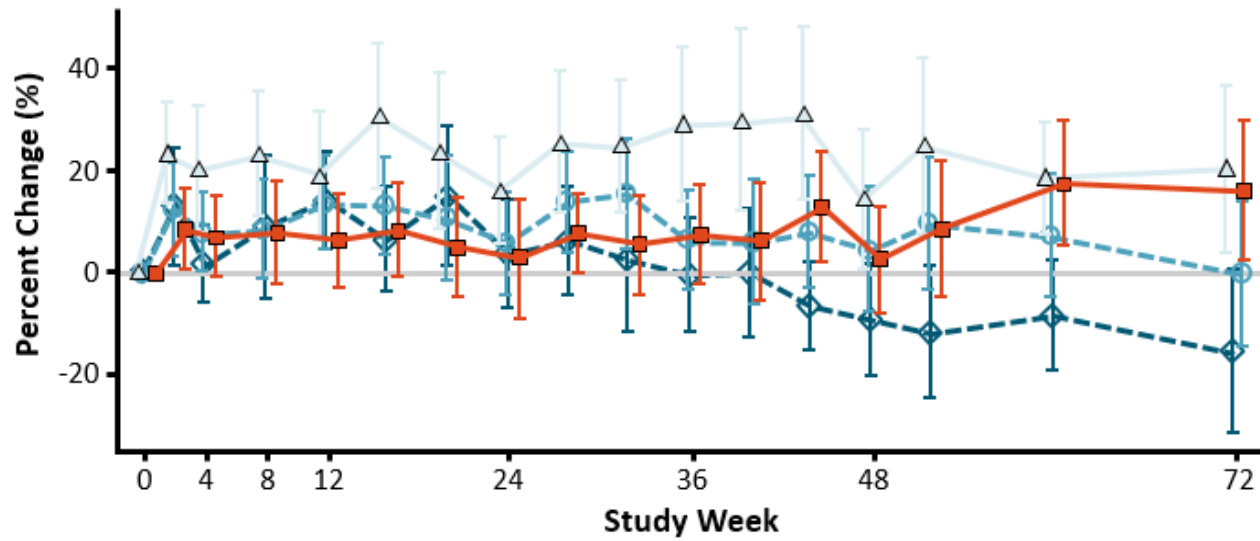
Caractéristiques initiales des patients dans essai P011

Bras ISL + DOR combinés (n = 92) : hommes 92 %, médiane CD4 : 445/mm³

Bras DOR/3TC/TDF (n = 31) : hommes 90 %, médiane CD4 : 473/mm³

Lymphocytes totaux , évolution moyenne en % (IC 95 %)

- Mean percent change from baseline, Parts 1 and 2, Wk 0-72



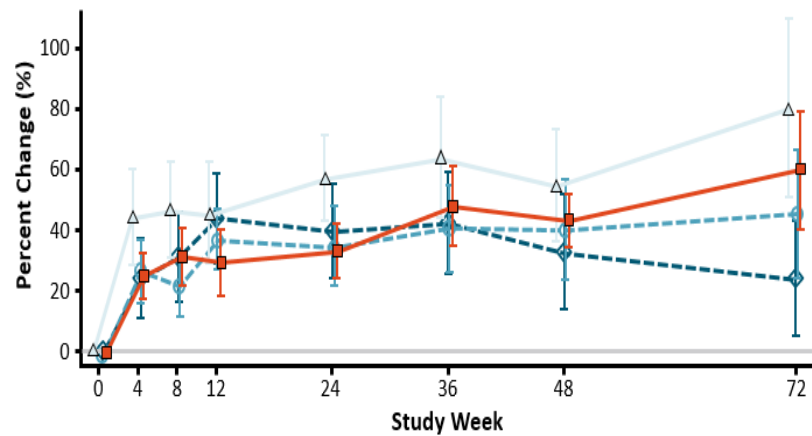
Treatment Group	n	Change From Baseline, %
ISL 0.25 mg + DOR	19	20.5
ISL 0.75 mg + DOR	19	-0.4
ISL 2.25 mg + DOR	16	-15.9
DOR/3TC/TDF	22	15.9

Part 2 Treatment Group

△ ISL 0.25mg + DOR
 ○ ISL 0.75 mg + DOR
 ◇ ISL 2.25mg + DOR
 ■ DOR/3TC/TDF

CD4, évolution moyenne en % (IC 95 %)

- Mean percent change from baseline, Parts 1 and 2, Wk 0-72

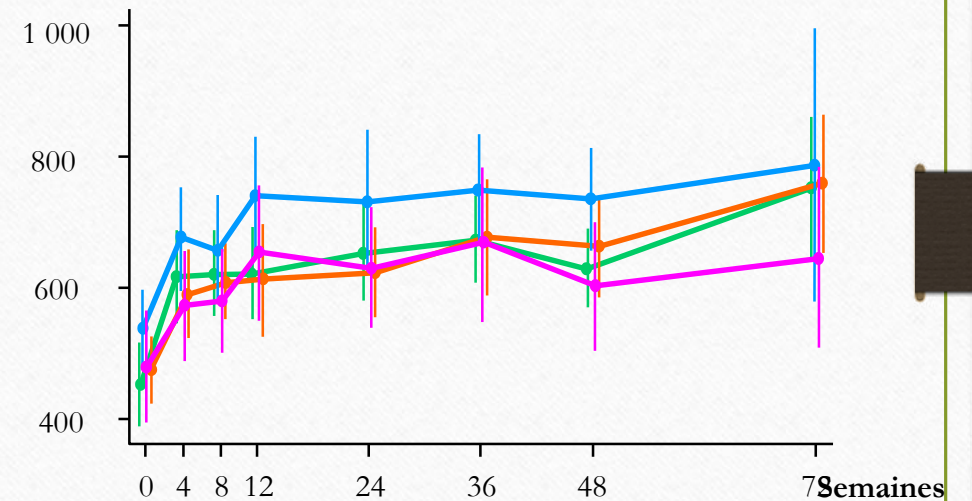


Part 2 Treatment Group

△ ISL 0.25mg + DOR ○ ISL 0.75 mg + DOR ◇ ISL 2.25mg + DOR ■ DOR/3TC/TDF

Valeur à S72
des lymphocytes CD4/mm³

Valeur absolue des CD4/mm³, évolution moyenne (IC 95 %)



Treatment Group	n	Value at S72
ISL 0,25 mg + DOR	19	752
ISL 0,75 mg + DOR	18	787
ISL 2,25 mg + DOR	16	646
DOR/3TC/TDF	22	759

Conclusion

- Diminution lymphocytes et CD4 doses sup ou = 0.75 mg/J
- ISL 0.25 mg le plus proche du contrôle DOR-TDF-3TC sur lymphos
- Tendence supérieure au groupe DOR-TDF-3TC sur %CD4

- Quel mécanisme ??
- *A priori* l'ISL n'est pas une victime d'interaction
- Reprise 0.25 mg+DOR (QD :/) en cours