

CR réunion groupe STP du 29 septembre

Ordre du jour réunion GT STP-PT

- Accueil des nouveaux membres *Juliette Kauv (Bicêtre), Tiphaine Legrand (Bicêtre), Joris Guyon (Bordeaux)*
- Masterclass de pharmacologie biologique (FL)
- Groupe ingénieurs (CM)
- Fonctionnement et Travaux des sous-groupes (MG)
- Laboratoires nationaux de référence (G. Paintaud)
- Ligne nationale d'avis spécialisé Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) (FL)
- Questionnaire état des lieux et perspective de la pharmacologie biologique (FG, FL)
- Mission : outils de modélisation et d'adaptation de posologie (C. Leven)
- Réunion antifongiques SFPT-SFMM-SRLF 1^{er} décembre (R. Guilhaumou)

- Après-midi : STP des médicaments long acting
 - o Antirétroviraux – Nicolas Venisse
 - o Dalbavancine – Benjamin Hennart
 - o Anticorps thérapeutiques – Olivier Le Tilly

1. Nouveaux entrants, groupe STP :

Juliette Kauv : Bicêtre, assistante spécialiste, pharmacienne

Tiphaine Legrand : Bicêtre, PH en pharmaco-toxicologie, impliquée dans le développement analytique, expériences dans le STP des immunosuppresseurs.

Joris Guyon : Bordeaux, formation en biologie cellulaire puis pharmacovigilance puis labo

2. Interactions LBMR et groupe STP-PT / Gilles Paintaud

Gilles Paintaud (président de la commission LBMR) rappelle les missions d'un LBMR : expertise reconnue à l'échelon national et international par des publications, dans un domaine aux limites très variables : d'une molécule dans une indication particulière (ex Besançon : STP de l'albendazole dans les échinococcoses ou Rennes, STP du tacrolimus dans la greffe hépatique) à une famille de médicaments dans une indication large (ex : STP des immunosuppresseurs - Limoges).

Le LBMR peut se positionner comme laboratoire de recours, en cas de dossiers patients compliqués en terme d'adaptation posologique, ou en cas de problème analytique nécessitant le recours à une technique et méthode de référence. Ce qui ne veut pas dire que le LBMR centralise toutes les analyses du champ de reconnaissance de l'expertise.

Donc le LBMR doit avoir une activité de recherche scientifique de poids dans le domaine.

Sa technique analytique peut être utilisée comme technique de référence pour l'analyse PK et l'adaptation de posologie.

En conséquence, il serait logique que l'expérience dans le domaine d'expertise justifie une participation active aux congrès de pharmacologie, par exemple pour régulièrement présenter des bilans de l'avancée des connaissances dans le domaine.

Il serait aussi logique que lors de demandes d'externalisation d'une analyse au groupe STP-PT, le dosage soit dirigé vers ce/ ou un de ces laboratoires LBMR pour l'examen. Pour l'instant, il n'existe pas de règle relative à cela.

Les limites du système : le financement. Aucun financement particulier n'est associé à ce 'label', par exemple pour financer l'organisation d'un circuit d'EEQ. Le revenu des examens analytiques est insuffisant pour couvrir la charge du travail d'interprétation et de conseil associé à l'analyse. Ce qui rejoint la problématique de la non-rémunération de l'activité de prestation de conseil / proposition d'adaptation posologique.

Gilles Paintaud explique que c'est un sujet discuté lors des réunions nationales.

Les LBMR doivent fournir un rapport d'activité : suivi d'activité, descriptif, quantitatif, publications associées...

Première vague d'attribution 2021-2026 (5 ans)

116 dossiers en 2022: 42 LBMR acceptés

Le renouvellement des labels LBMR est prévu pour 2026. Le groupe devra veiller à une homogénéisation des labels pour ce renouvellement.

3. Ligne d'avis spécialisés PAXLOVID

La DGS a sollicité la SFPT, pour apporter une aide à la mise en place du traitement, et notamment pour les médecins généralistes qui ont des difficultés / peurs de le prescrire, étant données les nombreuses interactions médicamenteuses et adaptations de traitements nécessaires associées. Ces difficultés ont conduit globalement à une sous-prescription.

En réaction, un numéro vert unique a été créé, dont le rôle est de rediriger les appels vers un service spécialisé.

L'information de base nécessaire est la description de tous les traitements pris par le patient, pour analyser les risques d'interactions, interactions essentiellement pharmacocinétiques avec le ritonavir.

Centre par centre, les pharmacologues ont désigné qui du labo ou du CRPV serait centre d'appel. A part 2 labos de pharmacologie, c'est principalement les CRPV qui ont été désignés. Les justificatifs expliqués par les collègues, sont : une décision nationale des CRPV à assumer ce rôle et à harmoniser cette organisation, une plus grande amplitude horaire d'activité des CRPV, une méthodologie déjà en place pour organiser les réponses aux appels téléphoniques, le fait que cette activité soit valorisable financièrement, ce qui n'est pas le cas si les demandes sont dirigées vers les labos.

Plusieurs collègues expliquent que malgré cette décision, les problématiques spécifiques de PK sont redirigées vers les pharmacologues biologistes. Dans ce cas, il est rappelé qu'il est possible de faire apparaître un avis spécialisé de pharmacologie biologique dans le dossier du patient.

Démarrage dans les jours à venir.

4. Outils de modélisation pour adaptation de posologie : Cyril Leven et Alexandre Destere

L'outil **Posologyr** est présenté :

Gratuit, simple d'utilisation, en cours d'évolution, avec déjà des validations de modèles en utilisant Nonmen.

Possibilité d'utiliser des modèles d'ajustement a priori ou a postériori.

Ex présenté : adaptation posologique de l'amikacine

Pas de stockage possible des données pour l'instant.

Chaque dossier n'est pas volumineux, mais le nombre de dossiers va être rapidement très important : hébergeur à trouver. Une réflexion est en cours sur un système d'hébergement national, et sur l'organisation du fonctionnement qui ne peut dépendre que d'une personne.

Prochaine étape : mise à disposition plus largement, pour une utilisation dans nos laboratoires et une organisation de l'utilisation scientifique des données (si un système de stockage est trouvé)

5. Description des sous-groupes de travail et de leur feuille de route (Mathieu Grégoire) (SUPPORT JOINT)

Les sous-groupes sont présentés et leurs missions rappelées : organisation de projets scientifiques (par exemple annuels) reposant sur la mise en commun des données recueillies dans nos laboratoires, et qui doivent faire l'objet de publications et présentations au congrès.

Est rappelé l'existence d'un comité de pilotage constitué des anciens président(e)s du groupe qui peut aider à l'élaboration des projets.

Les sous-groupes peuvent également participer à l'élaboration de supports d'enseignement, par exemple pour l'organisation de la formation proposée aux internes dans leur domaine de prédilection.

6. Informations diverses :

Romain Guilhaumou : Journée commune avec la SFMM et la SRLF, 1^{er} decembre 2022 à 9h

Cette journée qui se tiendra à Paris le 1^{er} décembre prochain et débutera par des présentations de réanimateurs, pharmacologues et mycologues, qui seront suivies par des ateliers et une réunion plénière de restitution en fin d'après-midi. Le format ne rend pas possible la possibilité d'une réunion hybride présentielle-distancielle

Inscriptions : Une personne par labo, et plus si places encore disponibles.

Masterclasses :

Formation pour les nouveaux internes qui rentrent dans les labos de pharmaco. Chaque sous-groupe est chargé d'organiser d'une part un cours sonorisé (20-25 min), qui devra être validé par le sous-groupe, et disponible en ligne, d'autre part une session de cas pratiques qui se déroulera en présentiel en janvier, probablement dans le service de pharmacologie de la Pitié-Salpêtrière.

Questionnaire : état des lieux et perspectives de la pharmacologie biologique

Ce questionnaire est proposé aux membres du groupe mais aussi plus largement aux assistants et internes (qui se destinent à la pharmacologie biologique). L'objectif est de lancer une discussion sur nos missions et les moyens à mettre en œuvre pour y parvenir. Le retour du plus grand nombre est nécessaire !!

Congres de la SFPT : Ne pas oublier de soumettre des abstracts

Sous-groupe ingénieurs : Intérêt ? combien de personnes intéressées ? : à discuter chacun dans nos services pour reprendre ce point à la prochaine réunion.

7. Présentations thématiques de l'après-midi : Le STP des médicaments long-acting

Benjamin Hennart/ Nicolas Venisse/ Olivier Le Tilly



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

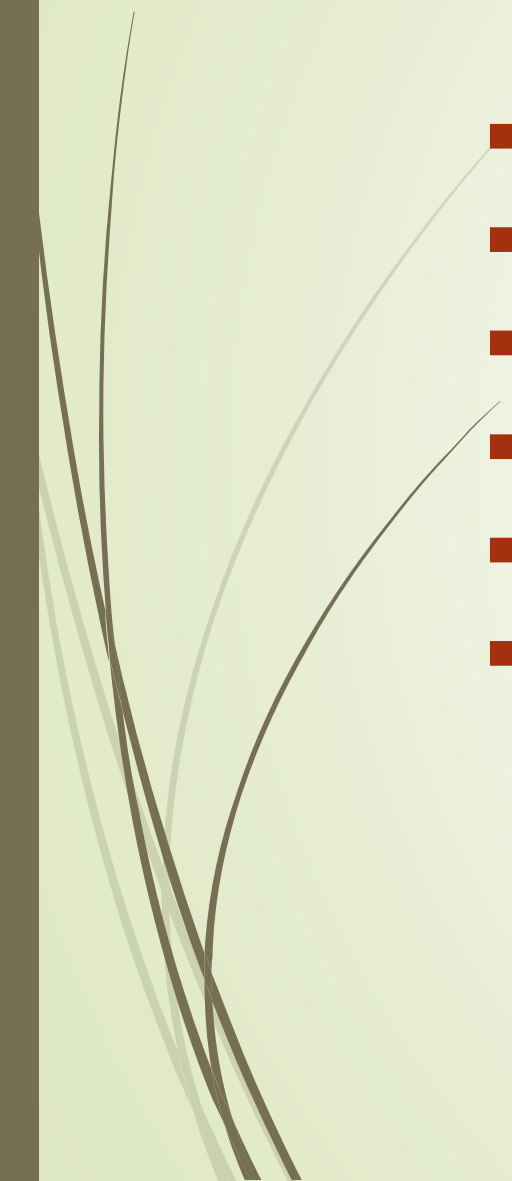


Médicaments long-acting :
Antibiotiques : lipoglycopeptides

DALBAVANCINE - ORITAVANCINE



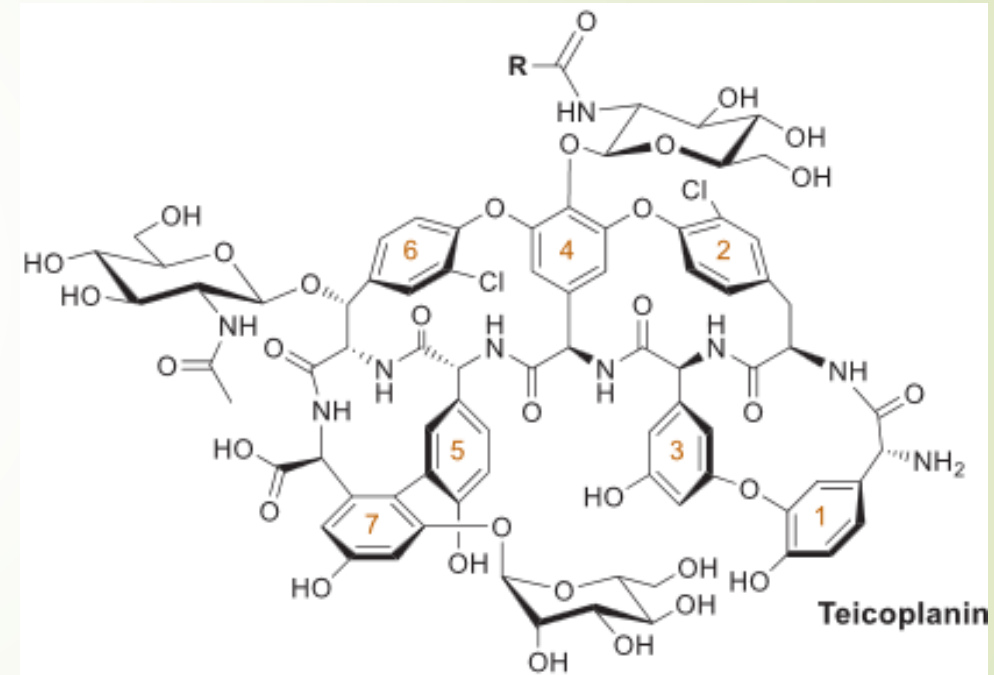
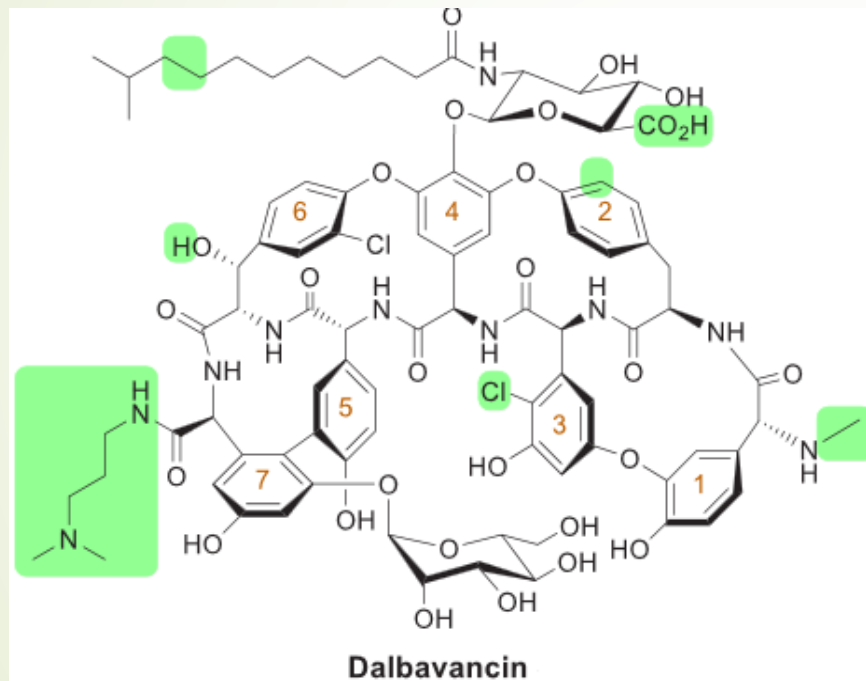
PLAN

- Présentation des lipoglycopeptides
 - Aspects Pharmacocinétiques-Pharmacodynamiques
 - Utilisation en vie réelle
 - Suivi Thérapeutique Pharmacologique
 - Evaluation médico-économique
 - Discussion / Conclusion
- 

LIPOGLYCOPEPTIDES

MOLÉCULES PRINCIPALES

- ▶ DALBAVANCINE : dérivé héli-synthétique de la teicoplanine

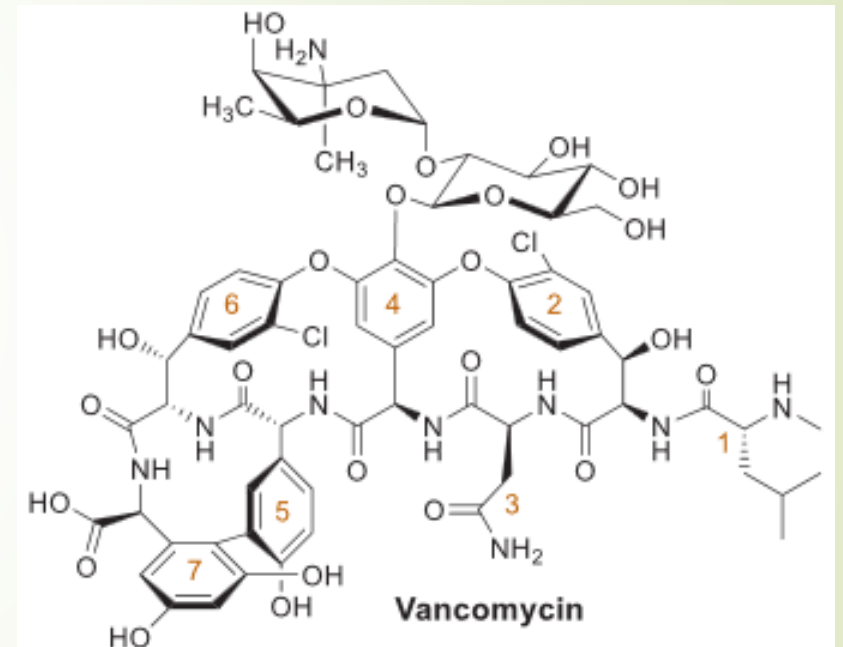
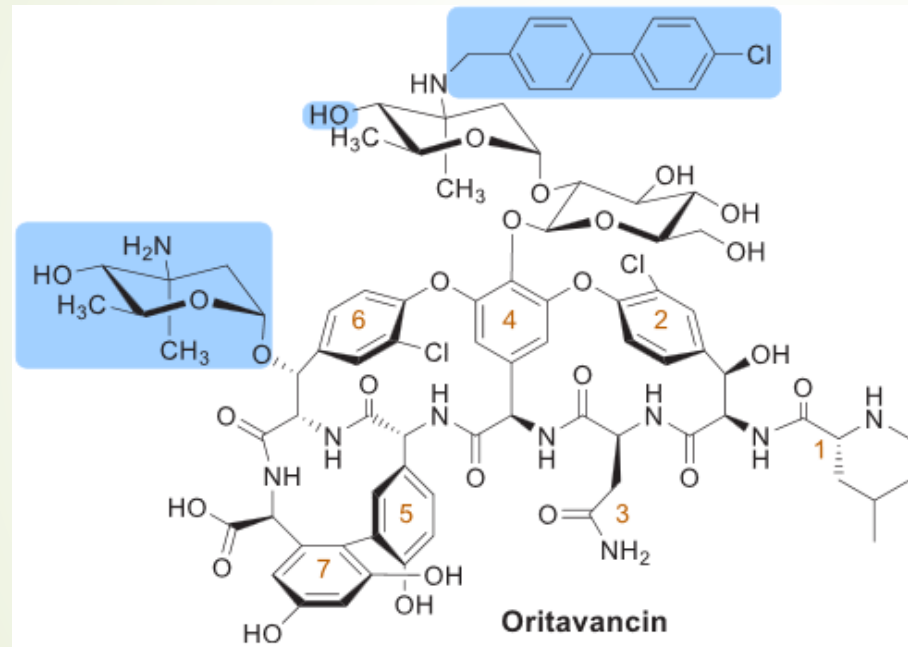


AMM Fév. 2015
CORREVO (ADVANZ)

LIPOGLYCOPEPTIDES

MOLÉCULES PRINCIPALES

- ORITAVANCINE : dérivé de la vancomycine



AMM Mars 2015
MENARINI

LIPOGLYCOPEPTIDES

Indication AMM



- IBAPTM (*infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous*) chez les adultes
- Avis de la HAS :
 - SMR important pour Staph résistant à la méticilline (SARM)
 - **ASMR : V (absence)**
 - "Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la vancomycine dans la prise en charge des IBAPTM"

ASPECTS PK-PD

- Cible : inhibition de la synthèse du peptidoglycane des Gram + (transglycosylation – transpeptidation – insertion dans la membrane et perturbation perméabilité cellulaire)
 - Staphylococcus spp
 - Enterococcus spp (résistance théorique à la dalba par gène vanA, pas sur orita)
- EUCAST : **CMI critique S/R = 0,125 mg/L**

Staphylococcus spp.
Expert Rules and Intrinsic Resistance Tables

Glycopeptides and lipoglycopeptides ¹	MIC breakpoints (mg/L)		
	S ≤	R >	ATU
Dalbavancin ²	0.125 ^{3,4}	0.125 ³	
Oritavancin ² , <i>S. aureus</i>	0.125 ^{3,4}	0.125 ³	
Teicoplanin ² , <i>S. aureus</i>	2	2	
Teicoplanin, Coagulase-negative staphylococci	4	4	
Telavancin ² , MRSA	0.125 ^{3,5}	0.125 ³	
Vancomycin ² , <i>S. aureus</i>	2	2	
Vancomycin ² , Coagulase-negative staphylococci	4	4	

ASPECTS PK-PD

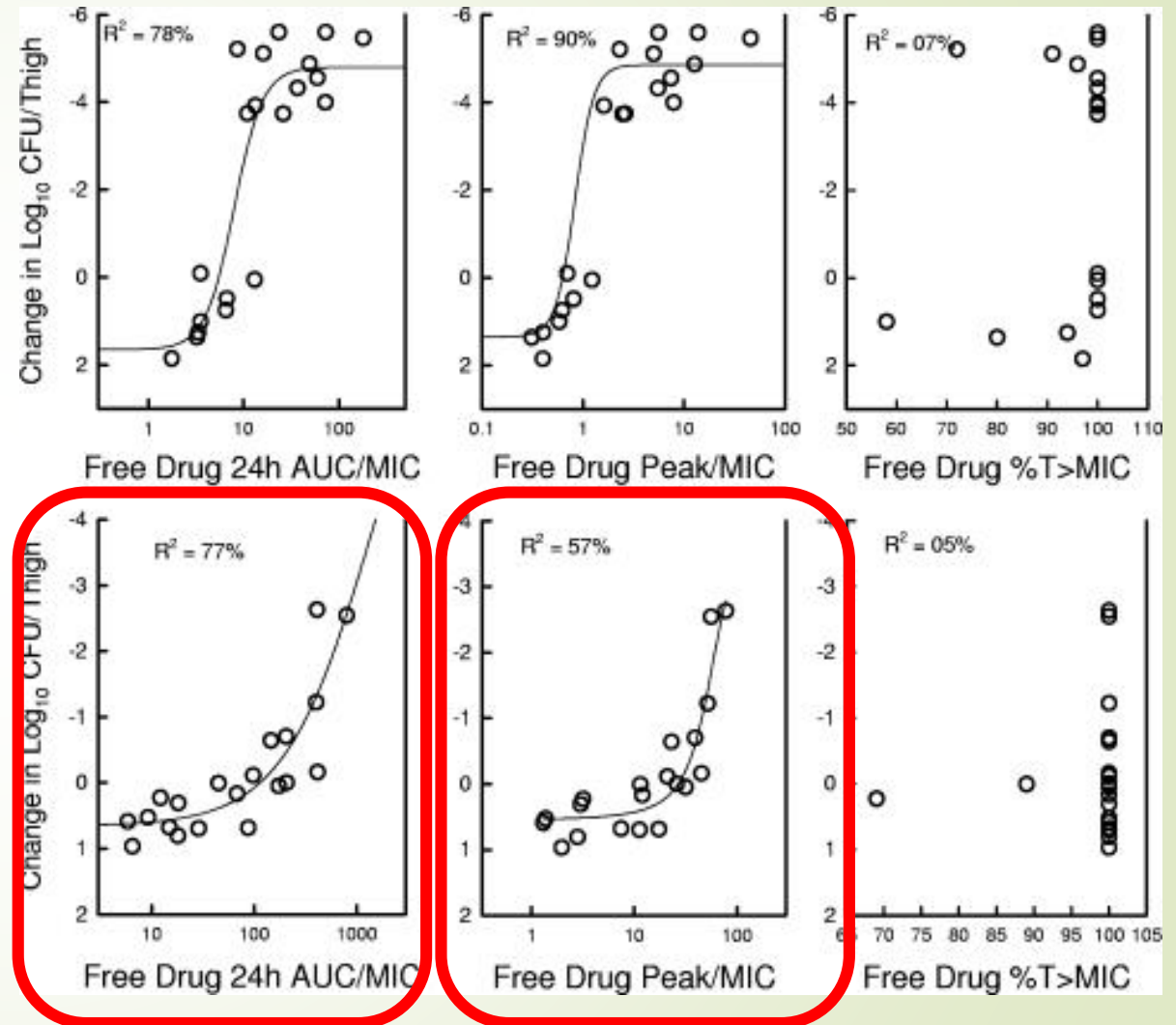
Dalbavancine
Streptococcus

➔ Bactéricidie :

➔ Temps-dépendante : AUC/CMI

➔ Concentration-dépendante : Pic/CMI

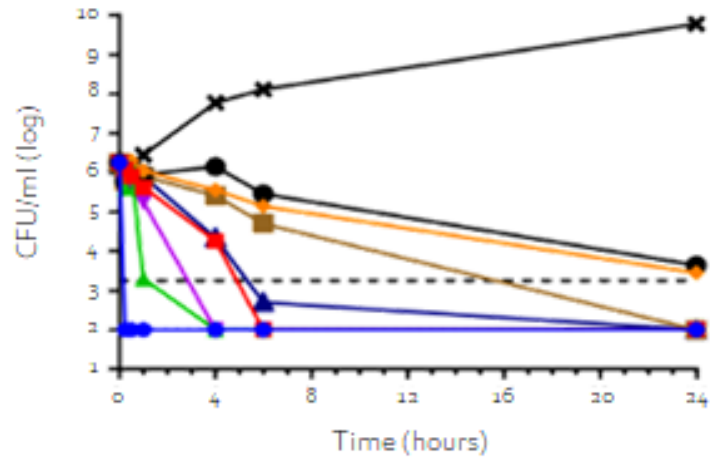
Dalbavancine
Staphylococcus



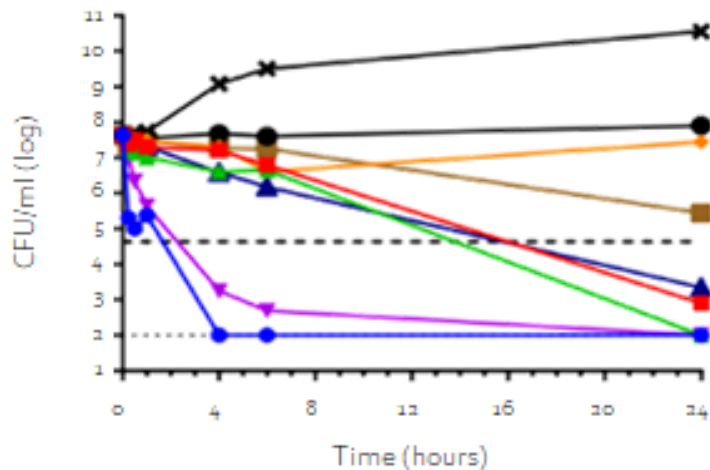
ASPECTS PK-PD

SARMATCC₄₃₃₀₀

Inoculum de densité standard



Inoculum de haute densité



Oritavancine
SARM

- Oritavancine
- Dalbavancine
- ▲ Telavancine
- ▼ Daptomycine
- ◆ Linezolid
- Tedizolid
- Vancomycine
- Ceftaroline
- ▲ Contrôle de croissance
- ✕ Réduction de 3-log
- Limite de détection
-

Sweeney et al. "Comparative in vitro analysis of oritavancin and other agents against MSSA and MRSA" *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017

ASPECTS PK-PD

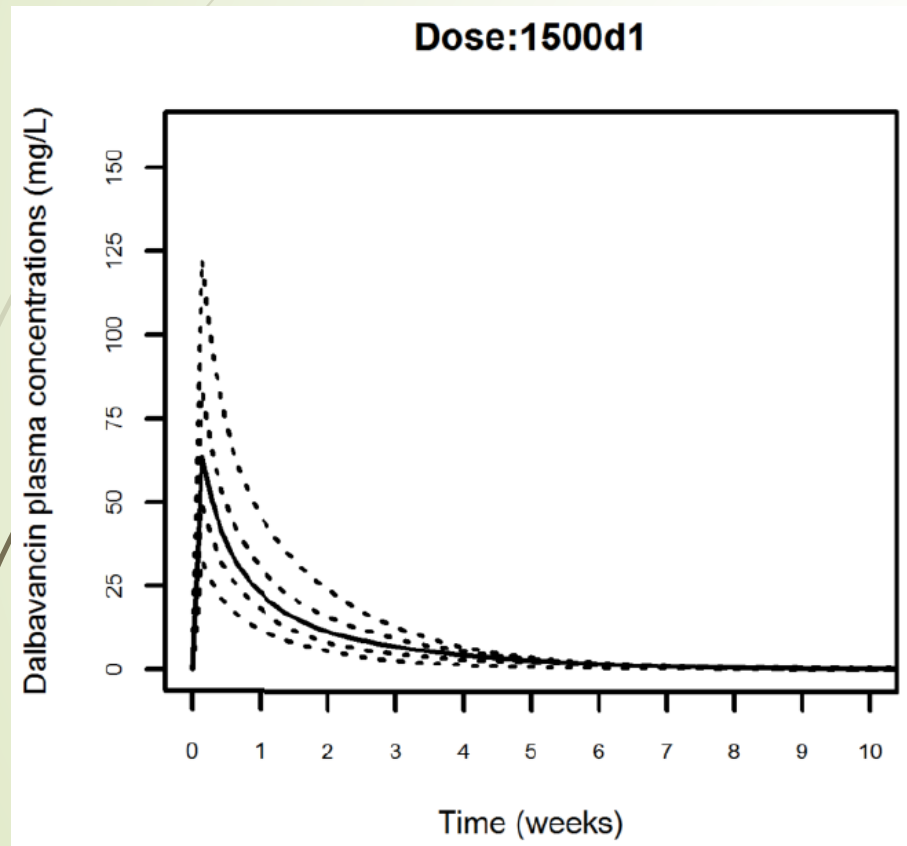


Paramètres	Dalbavancine (3x500 mg, IV, dose unique)	Oritavancine (3x400 mg, IV, dose unique)
C_{\max}	411 mg/L	138 mg/L
T_{\max}	Immédiatement suivant une perfusion de 0,5 heure	Immédiatement suivant une perfusion de 3 heures
Demi-vie terminale	372 heures (15 j)	245 heures (10 j)
$AUC_{0-\infty}$	20300 mg.h/L	2800 mg.h/L
Clairance totale moyenne	0,049 L/hr	0,445 L/hr
Volume de distribution	85 L	87,6 L (2/3 dans le foie)
Fixation aux protéines plasmatiques	93 %	85 %
Métabolisme	Mineur (OH-dalba <25%)	Aucun
Elimination	Lente sous forme inchangée (urines et selles)	Lente sous forme inchangée (<1-5% dans les selles et les urines)

ASPECTS PK-PD

➤ PK Long-Acting : demi-vies allongées

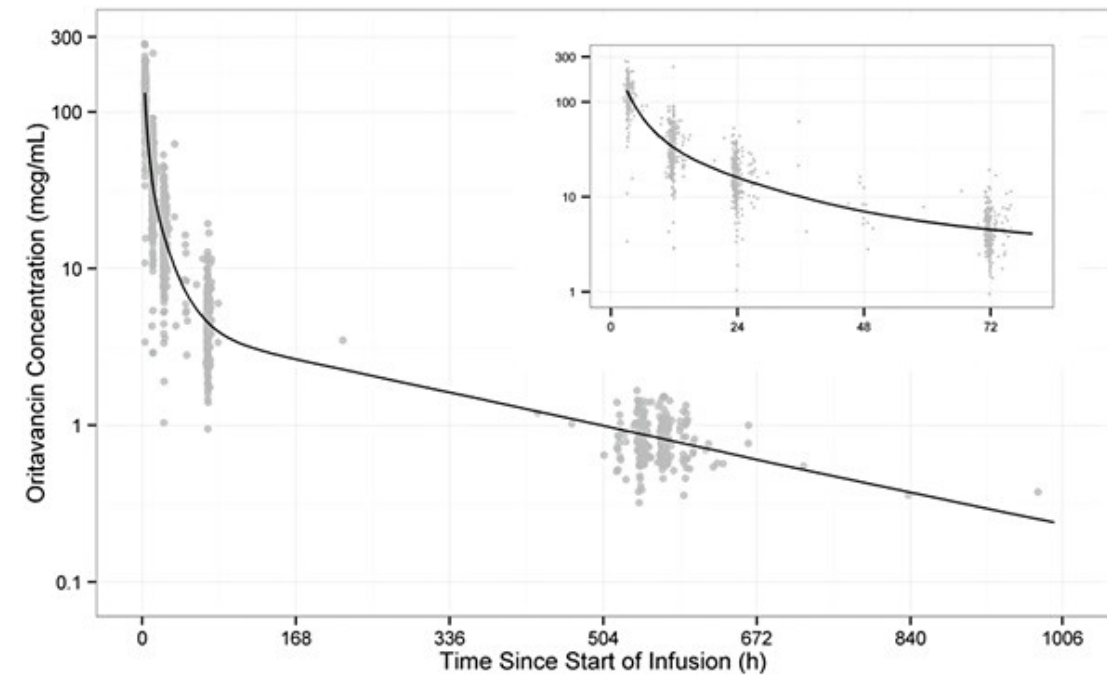
➤ Dalbavancine :



Cojutti et al. "Population pharmacokinetics of dalbavancin and dosing consideration for optimal treatment of adult patients with staphylococcal osteoarticular infections" AAC 2021

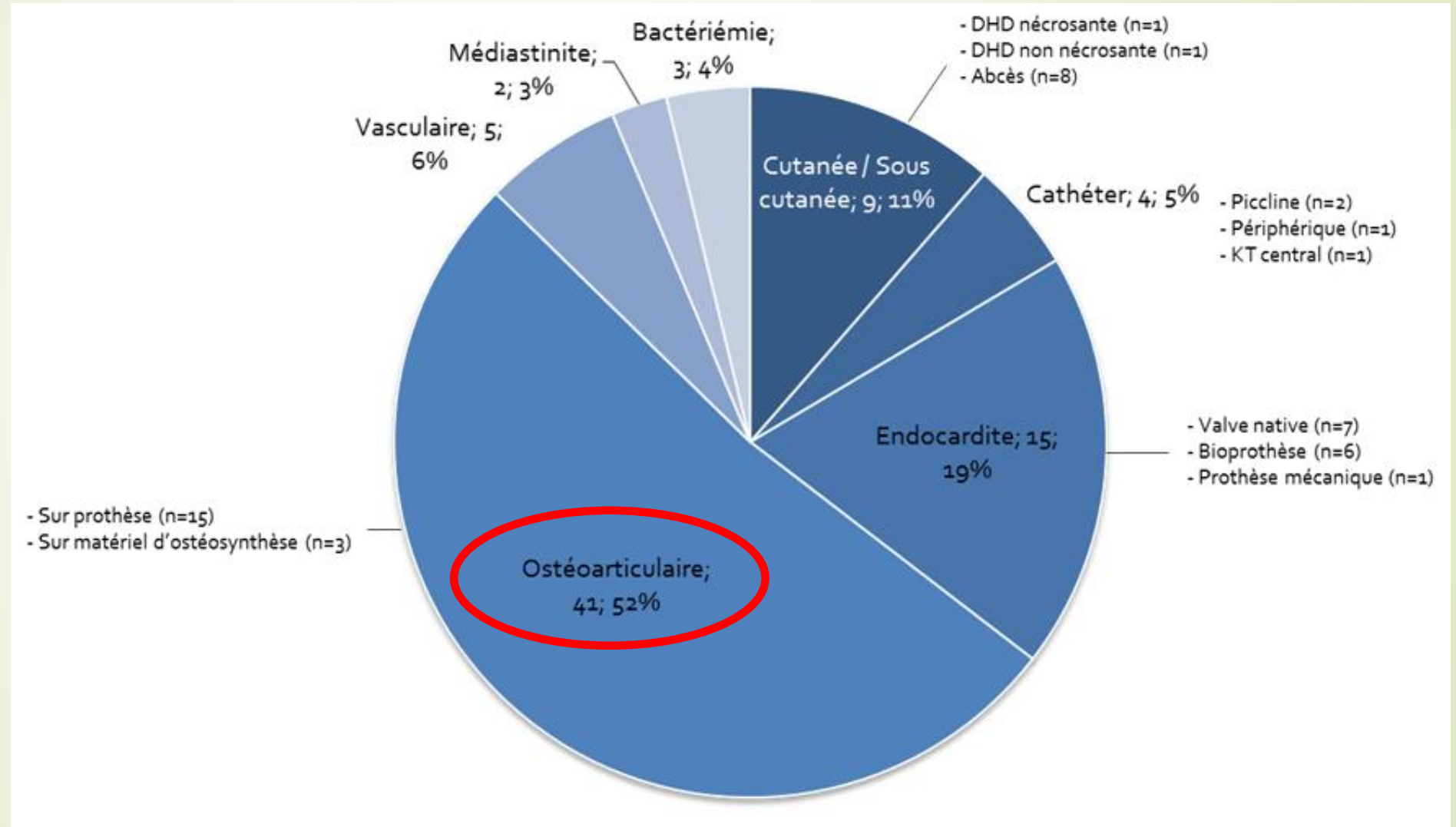
➤ Oritavancine :

Figure 1: Population Mean Plasma Concentration-Time Profile after a Single 1200 mg dose of Oritavancin Administered Intravenously Over 3 Hours – Semi-Log Scale



Phase 3 ABSSSI clinical trials in 297 patients

UTILISATION EN VIE REELLE



UTILISATION EN VIE REELLE (DALBA)

➤ Schémas proposés (Pr E. Senneville)

Type d'infection	Dose unitaire (mg)	Intervalle(s)	Dosage requis	CMI requise
IBAPTM (infection de cathéter à staphylocoques)	1500 (IV 30min)	---	---	---
IOAs (arthrite, spondylodiscite, résection arthroplastique) avec changement du matériel	1500	2 semaines	---	---
IOAs avec maintien du matériel	1500	2 semaines	+ si 3 ^{ème} injection	+/- *
Endocardite infectieuse	1500 1500 puis 1000/Sem	2 sem. 1 sem.	+	+

UTILISATION EN VIE REELLE (ORITA)

- Schéma AMM monodose pour IBAPTM
- 1200 mg IV sur 3h
- Demi-vie plus courte, réinjection plus précoce si nécessaire (J8-J10)
- Pas d'adaptation posologique pour :
 - Insuffisance rénale légère à modérée
 - Insuffisance hépatique légère à modérée
 - Poids, Âge (≥ 18 ans), sexe

UTILISATION EN VIE REELLE



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 56, Issue 3, September 2020, 106069



Review

Treatment of osteoarticular, cardiovascular, intravascular-catheter-related and other complicated infections with dalbavancin and oritavancin: A systematic review

Geran Thomas ^a, Andrés F. Henao-Martínez ^b, Carlos Franco-Paredes ^{b, c}, Daniel B. Chastain ^d  

- infections ostéoarticulaires : réussite 73% (14 études)
- endocardites 68% (9 études)
- infections cathéter 75% (7 études)
- 700 patients traités : 98 rapports d'événements indésirables, soit 14% de déclarants

Revue compilant >30 études sur lipoglycopeptides et utilisations hors AMM

STP des lipoglycopeptides

➤ Pré-requis pour le STP

➤ **Données PK**

- "Dalbavancin Pharmacokinetics" : 133 résultats
- "Oritavancin Pharmacokinetics" : 78 résultats

➤ Relation **Concentration / Effet** : ex de la dalbavancine

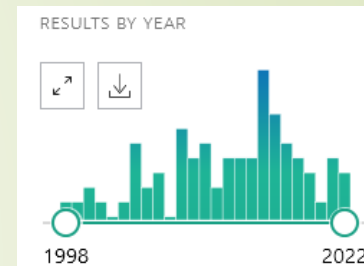
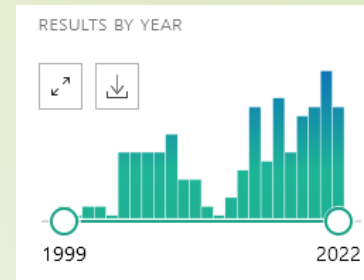
- Cible thérapeutique $AUC/CMI > 300$ (Andes 2007)

Si CMI
0,125

- D'où C_{min} totale extrapolée : $(300 \times 0,125) / (24 \times 0,07) = \mathbf{22 \text{ mg/L}}$
- En résiduel pour $8 \times CMI$: $C_{min} = (8 \times CMI / fu) = (8 \times 0,125 / 0,07) = \mathbf{14,3 \text{ mg/L}}$
- confortable à 20 mg/L / critique <10 mg/L

➤ Relation **Concentration / Toxicité**

- Peu de toxicité annoncée (digestifs - céphalées) - Surveillance ototoxicité (cf glycopept.) + cellulite/ostéomyélite (études SOLO orita)
- Expérience lilloise : 1 cas de Red Man Syndrome pendant la perfusion
- Peu de retours cliniques



STP des lipoglycopeptides

➤ Pré-requis pour le STP

➤ **Variabilité** interindividuelle : faible

- Repose sur la variabilité T1/2 terminale
- Pas d'adaptation posologique (poids / âge / fonction hépatique) - sauf IR DFG < 30 mL/min
- Pour le même schéma posologique, [DALBA] > 10 mg/L jusque J90 voire plus pour quelques patients !

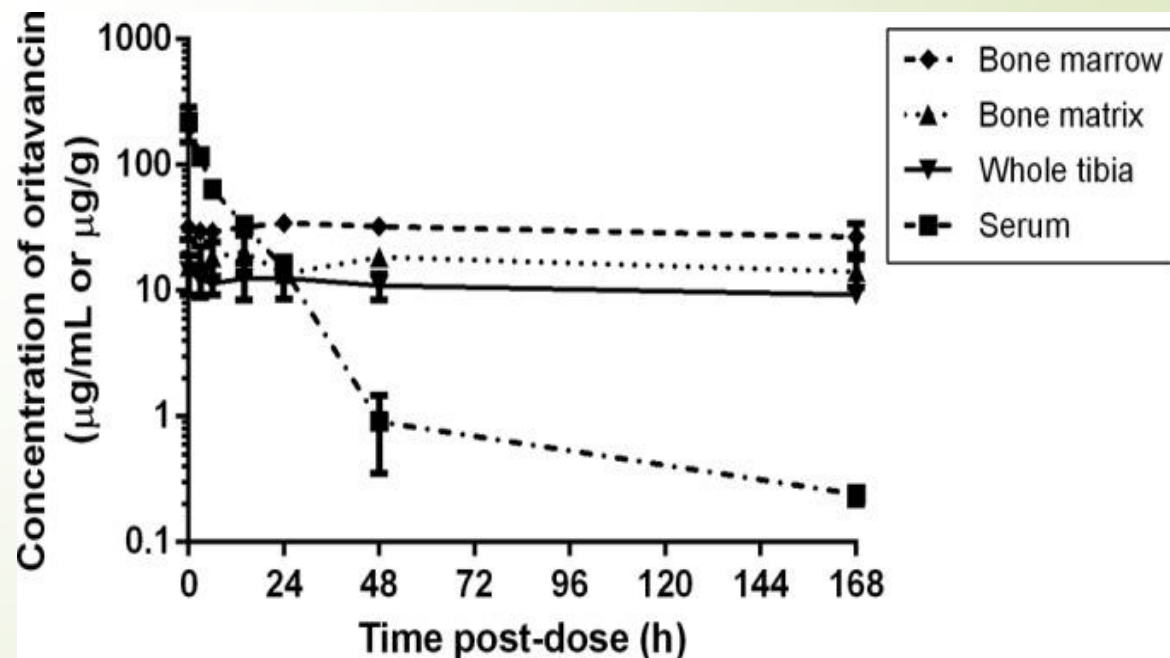
➤ Corrélation **[SANG] / [SITE]**

- Peu de données humaines validées
- Diffusion dans le biofilm (in vitro)

Belley et al. "Oritavancin kills stationary phase and biofilm *S. aureus* cells in vitro" AAC 2009


- Diffusion dans l'os (lapin) ([ORITA] > CMI₉₀)

Lehoux et al. "Oritavancin Pharmacokinetics and Bone Penetration in Rabbits" Antimicrob Agents Chemother. 2015





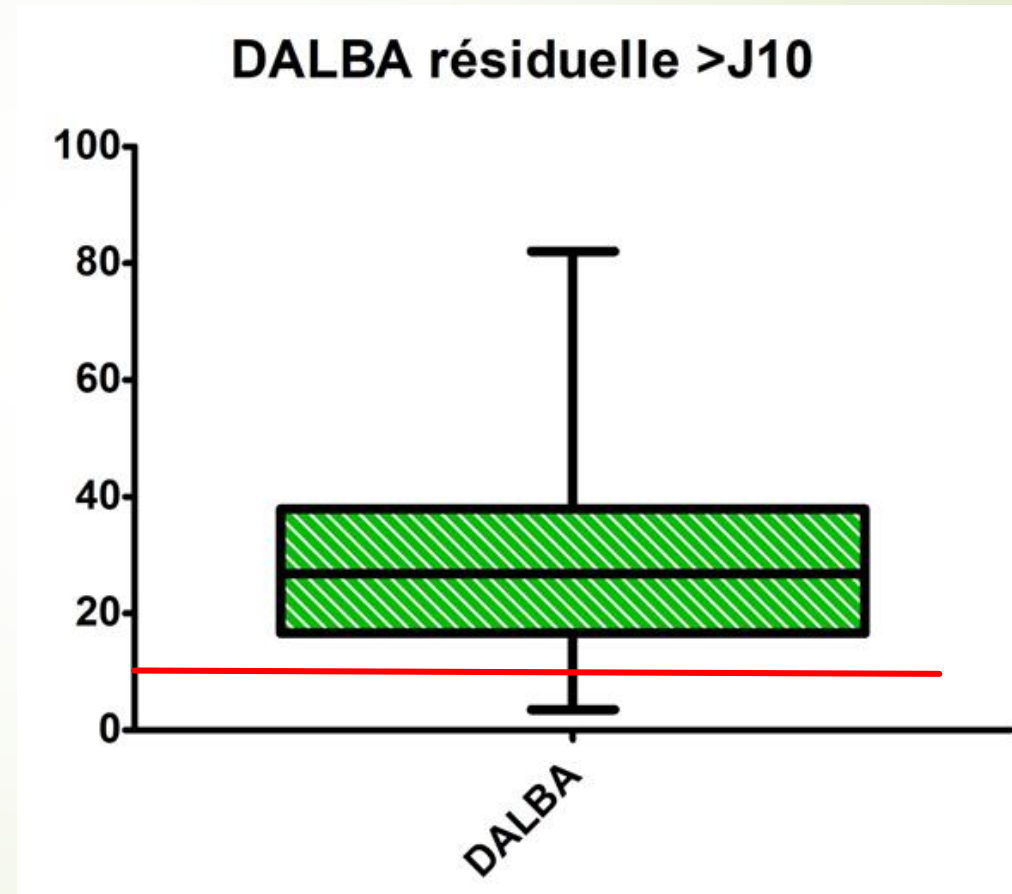
STP des lipoglycopeptides

- 
- Pré-requis pour le STP
 - **Dosages** disponibles : catalogue SFPT
 - Dalba :
 - Lille LC-DAD
 - Nantes LC-MS/MS
 - autres labos participant aux EEQ Asqualab
 - Orita :
 - Lille
 - Tarbes
 - ?
 - Le plus souvent prélèvement en résiduel avant réinjection

STP des lipoglycopeptides



[DALBA] > J10	312
Minimum	3,500
25% Percentile	16,63
Médiane	26,85
75% Percentile	37,85
Maximum	82,00
Moyenne	29,05
Ecart type	15,62



ASPECTS ECONOMIQUES



760 €



Par
flacon

ASPECTS ECONOMIQUES : ARGUMENTS

- ▶ **Succès** clinique / guérison :
 - ▶ Étude SOLO : 90,2 % des patients Oritavancine vs. 77,4 % patients traitement vanco
Taux de guérison plus élevé pour Oritavancine (73.2%) vs. Vanco (48.4%)
- ▶ **Réduction des coûts** (utilisation réduite des ressources hospitalières) :
 - ▶ Economie de 173 à 2319 \$ par patient pour Oritavancine selon les études
- ▶ **Réduction de la durée du traitement** et donc du temps d'hospitalisation :
 - ▶ 1 jour de traitement pour Oritavancine vs. 7,2 jours en moyenne pour le traitement standard
 - ▶ Réduction du temps d'hospitalisation de 6,6 jours par patient en moyenne
- ▶ **Réduction du taux de rechute** :
 - ▶ Taux de récurrence: 4% dans le groupe Oritavancine vs. 18% dans le groupe vancomycine

ASPECTS ECONOMIQUES : ARGUMENTS

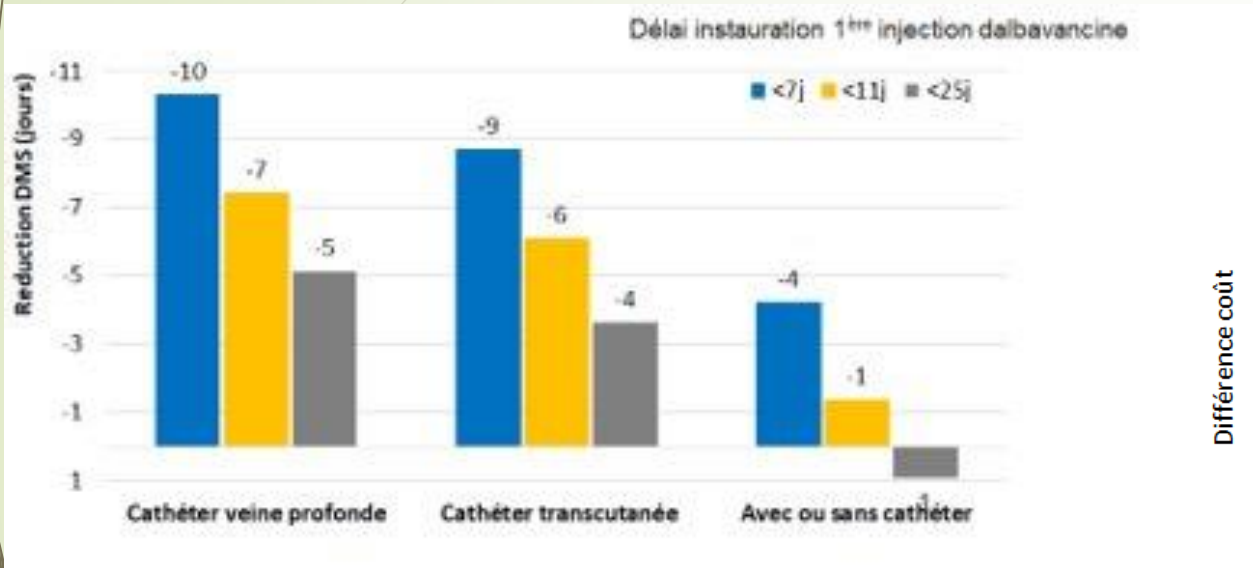
> [Infect Dis Ther.](#) 2022 Feb;11(1):435-449. doi: 10.1007/s40121-021-00577-6. Epub 2021 Dec 15.

Dalbavancin in Real Life: Economic Impact of Prescription Timing in French Hospitals

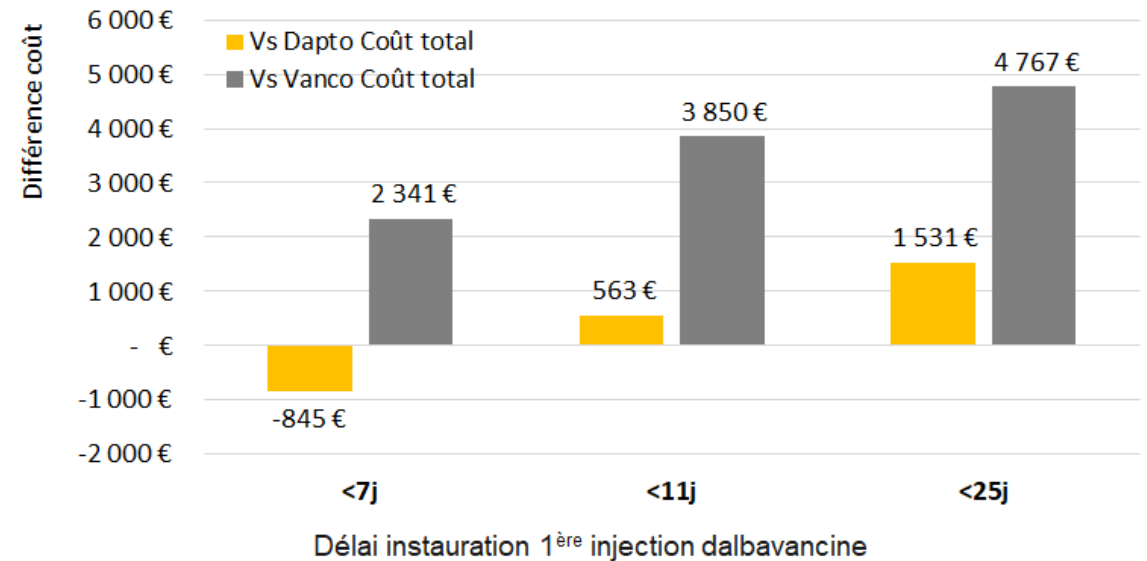
Guillaume Béraud ¹, Jean-Claude Maupetit ², Audric Darras ³, Alexandre Vimont ⁴, Martin Blachier ⁴

- Patients du registre Français de la Dalbavancine en 2019 (N=154)
- Appariement avec un groupe comparateur
- Les surcoûts associés à la vancomycine (dosage, administration, effets secondaires, etc...) n'ont pas été comptabilisés

ASPECTS ECONOMIQUES : ARGUMENTS



Exemple des IOA



Intérêt économique de la dalba si mise en place précoce (<J7/J11)
Ex : infections catheter et hospit'



CONCLUSION

- Lipoglycopeptides intéressants dans l'arsenal thérapeutique anti-SARM
- Stratégie long-acting adaptée pour diminuer le temps d'hospitalisation
- Méfiance sur la sous-déclaration des EI
- Place du STP à définir :
 - Quel intérêt pour une seule IV ? Si échec thérapeutique ?
 - Dosage si CMI haute ?
 - Traitement au long cours (>2 injections) pour adaptation intervalle ?

QUESTIONS ?



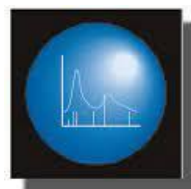
Anticorps et STP

Groupe STP-PT 29/09/2022

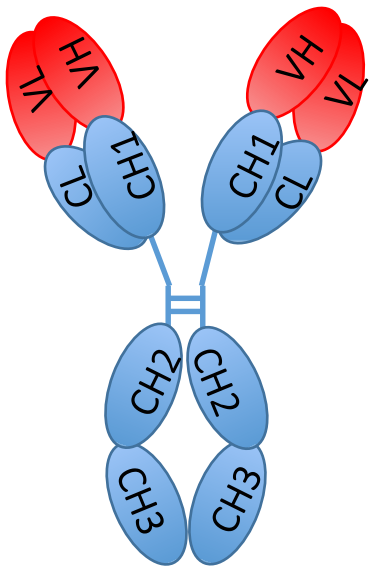
Olivier Le Tilly, AHU

Pharmacologie Médicale, Tours (Pr Gilles Paintaud)

Pas de conflits d'intérêt



Rappels anticorps : structure et effet



IgG1 (2, 4)
150 kDa

Fab

Fixation à un antigène

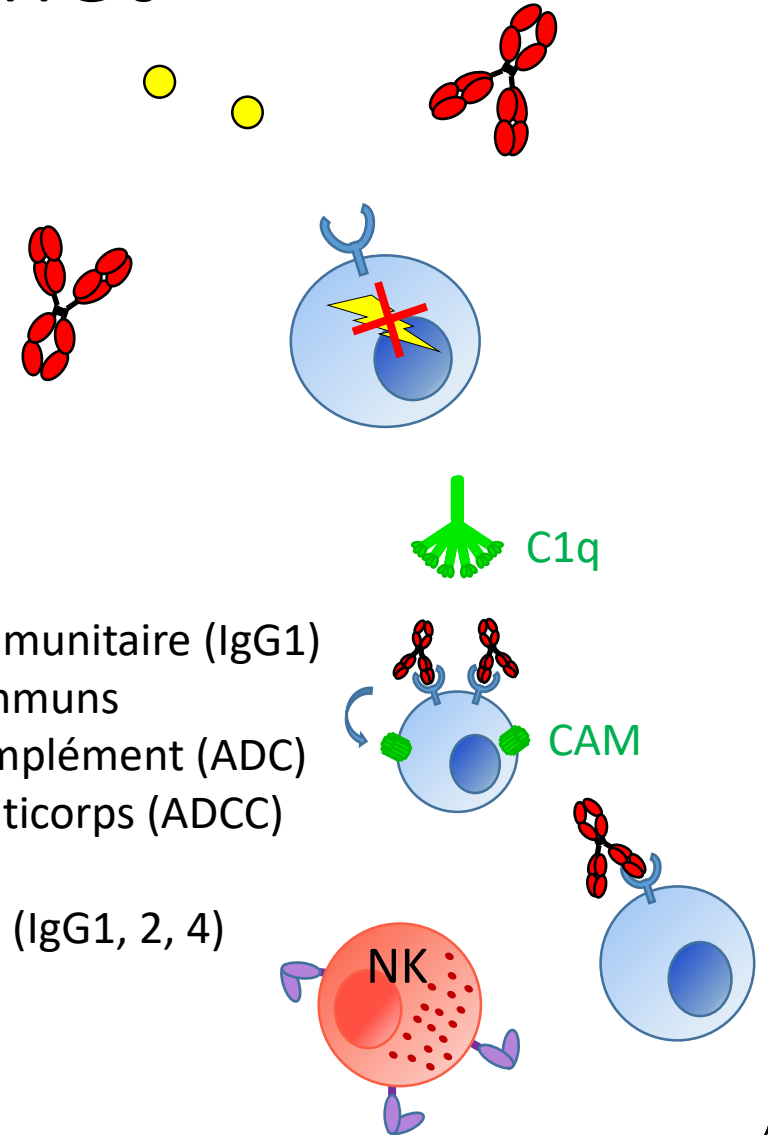
Ligand en circulation
Récepteur membranaire

Fc

Recrutement d'effecteurs du système immunitaire (IgG1)

Phagocytose des complexes immuns
Cytotoxicité dépendant du complément (ADC)
Cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC)

Recyclage de l'anticorps : demi-vie ≈ 21 j (IgG1, 2, 4)

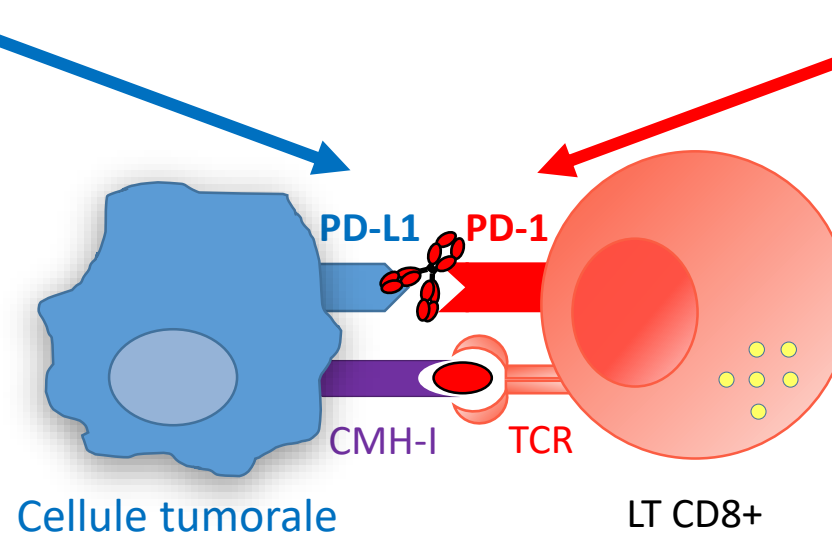


Exemple : anticorps anti-PD-1 et PD-L1

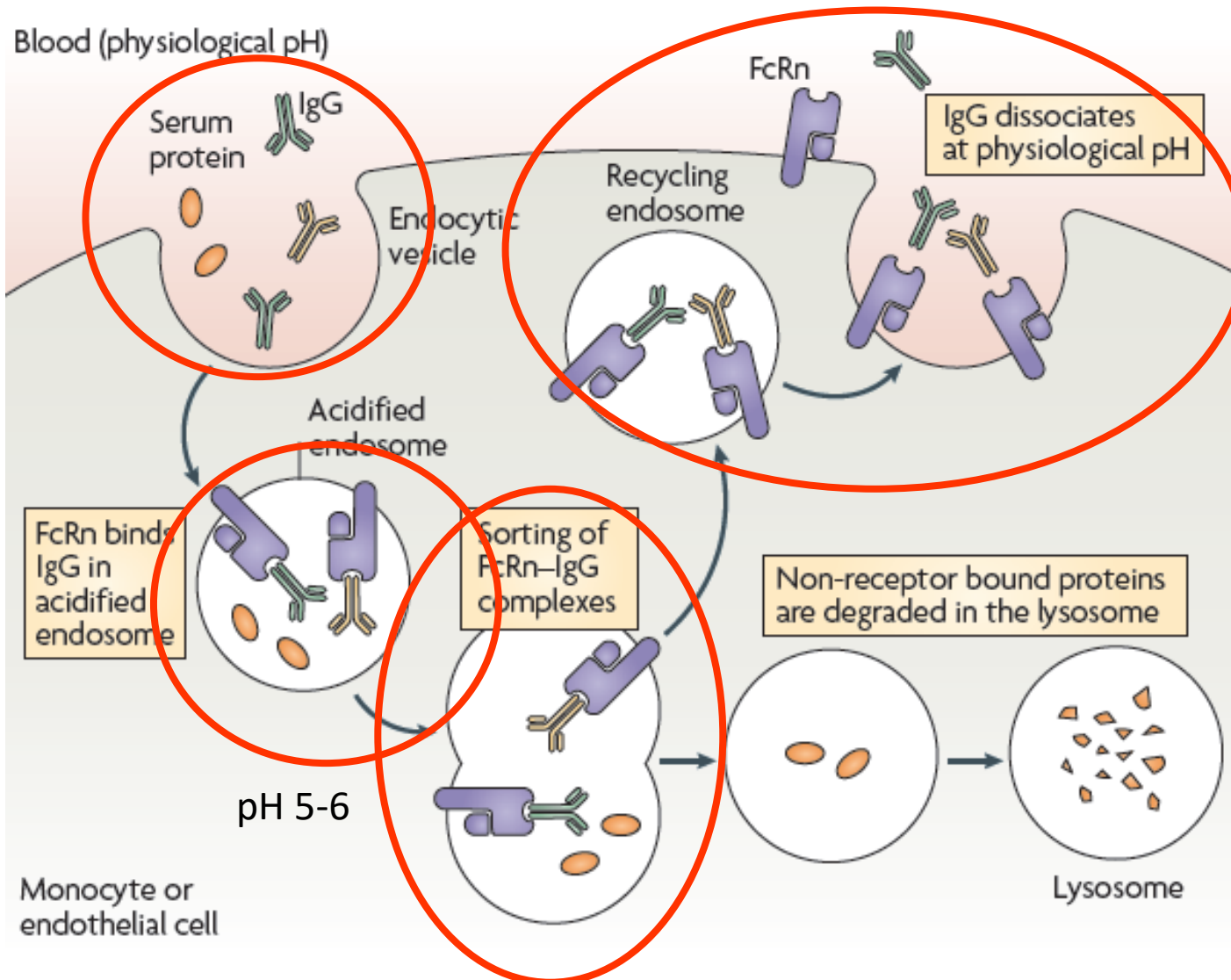
Ac inhibiteurs du point de contrôle PD-1/PD-L1 : immunostimulants

Ac anti-PD-L1 :
atézolizumab, avélumab, durvalumab
IgG1 : antagonisme + **ADC/ADCC**

Ac anti-PD-1 :
cémiplimab, dostarlimab, nivolumab, pembrolizumab
IgG4 : antagonisme **sans cytotoxicité**



Récepteur néonatal à la portion Fc (FcRn)

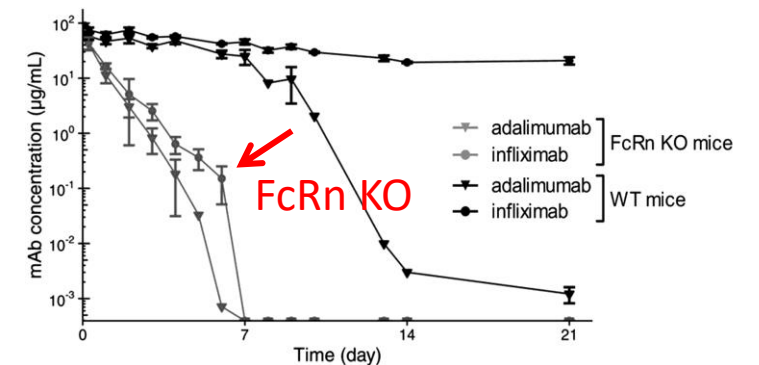


FcRn : recyclage et transcytose IgG, albumine, fibrinogène

Passage transplacentaire des IgG

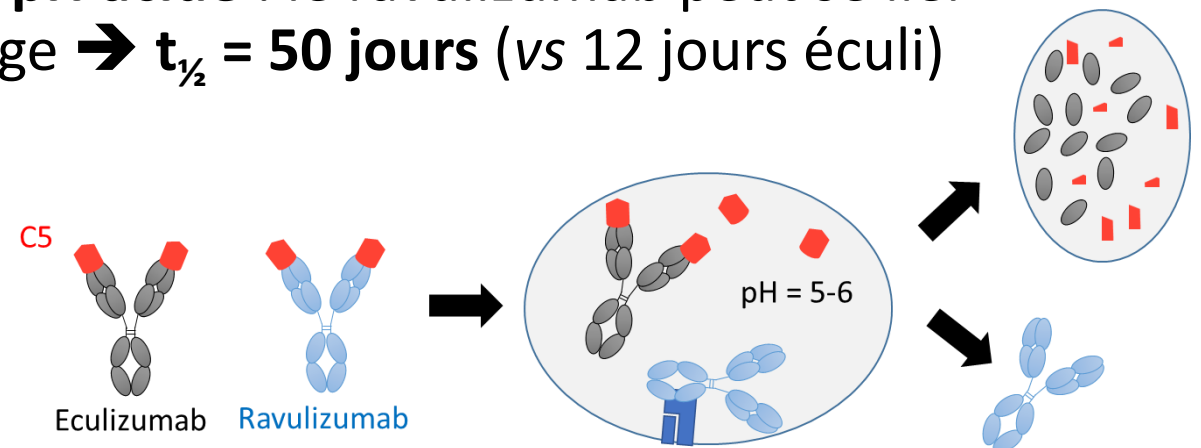
Fab seul : demi-vie courte (< 12 h)

Protéines de fusion couplées à Fc (ex. etanercept)



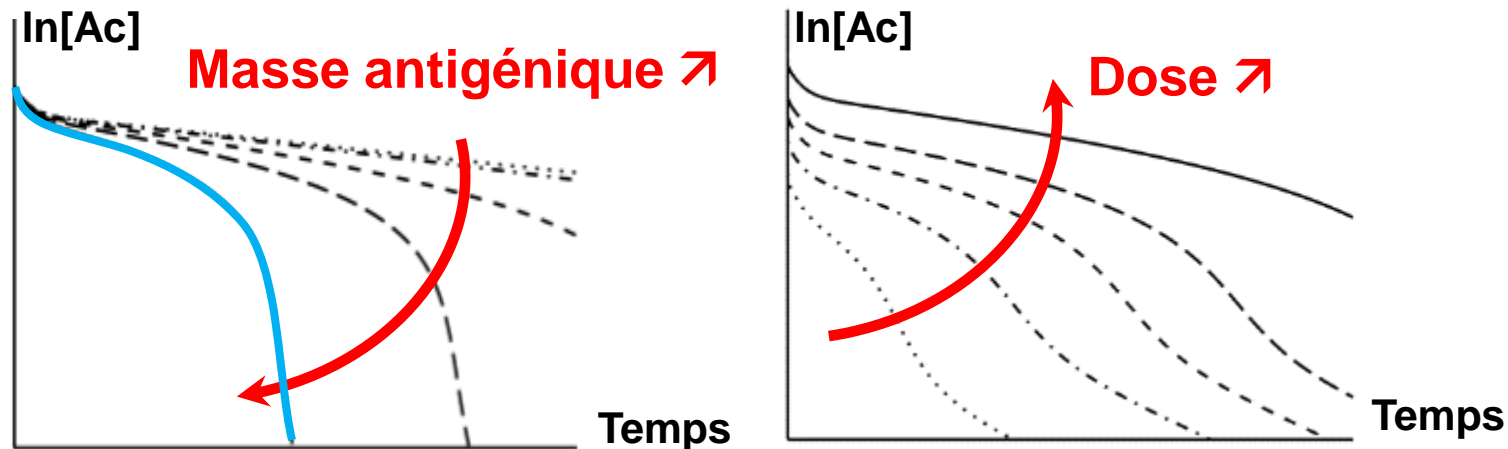
Allongement de la demi-vie

- Fragments PEGylés : volume augmenté, pas d'élimination rénale, certolizumab pégol (Fab + PEG 40 kDa) : demi-vie = 14 jours
- Modifications structurelles IgG
 - COVID : cilgavimab-tixagévimab (EVUSHELD) : affinité pour le FcRn augmentée (substitution M252Y/S254T/T256E = substitution YTE) → $t_{1/2} = 80$ jours
 - Ravulizumab : anticorps anti-C5 (comme l'éculizumab) mais affinité FcRn augmentée + **affinité C5 diminuée à pH acide** : le ravulizumab peut se lier plusieurs fois au C5, meilleur recyclage → $t_{1/2} = 50$ jours (vs 12 jours éculi)

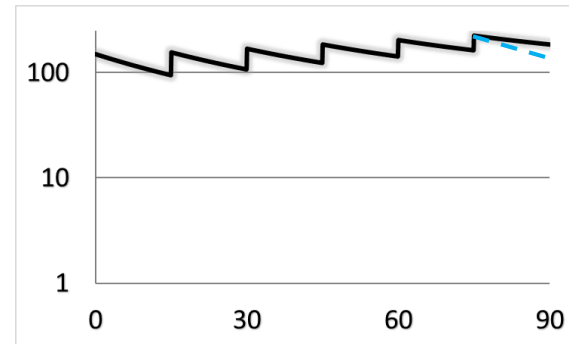
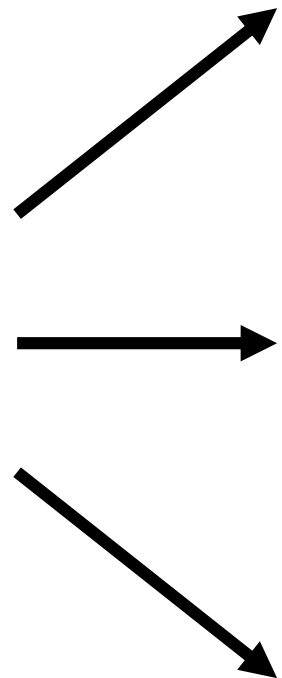
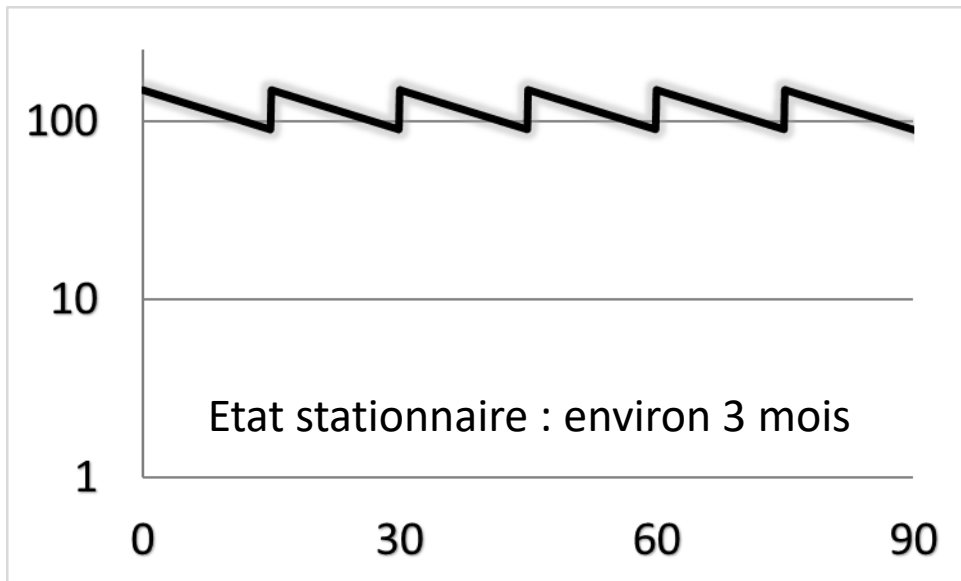


Élimination des anticorps

- Élimination non spécifique par le système réticulo-endothélial
 - Protection par le FcRn
- Élimination sous forme de complexes immuns Ac-Ag
 - Élimination rapide : phagocytose / mal pris en charge par FcRn
 - Masse antigénique : quantité d'antigène à disposition de l'anticorps
- Fortes posologie : antigène saturé (omalizumab : posologie f° [IgE] et poids)

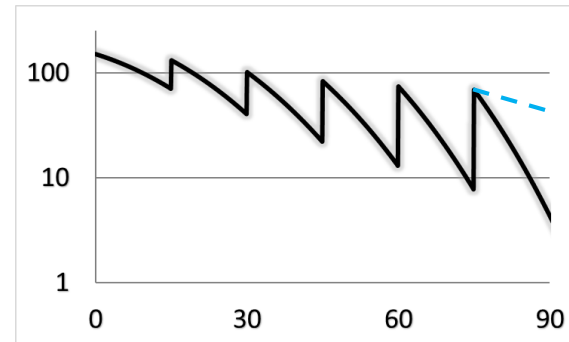


Non-linéarité PK



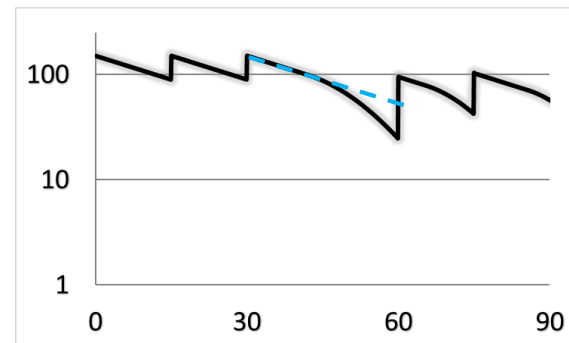
Demi-vie + longue avec le temps

1



Demi-vie + courte avec le temps

2



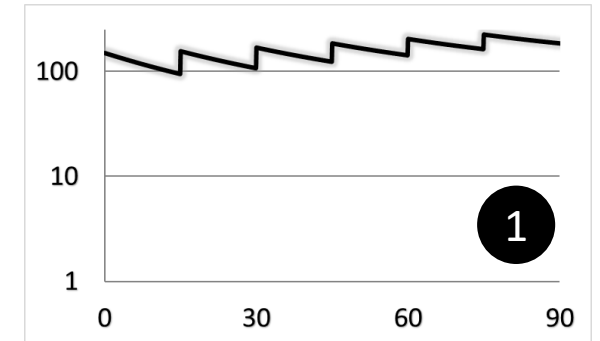
Demi-vie + courte à faibles concentrations

3

(profils à 1 compartiment pour illustrer, généralement 2 cpts)

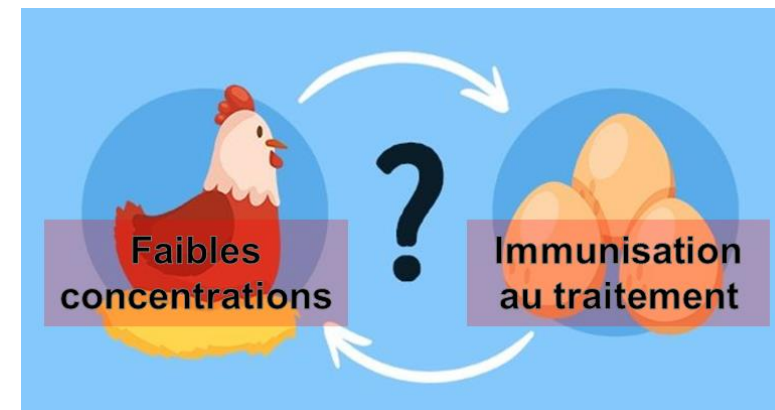
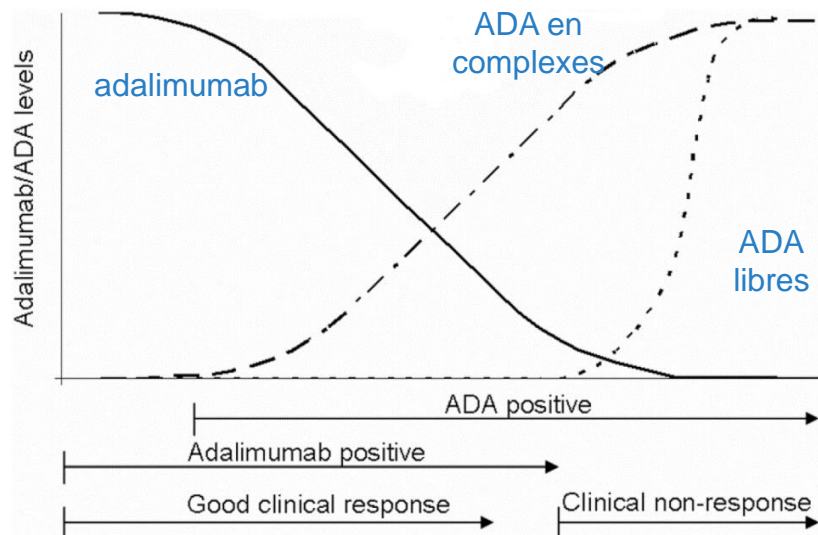
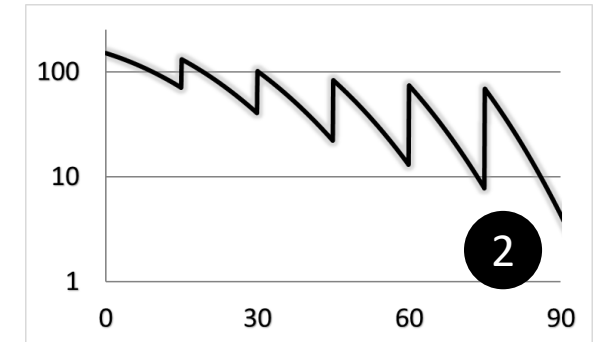
Cas n°1

- Demi-vie initiale \ll 21 jours : activité de la maladie +++
- Retour à une demi-vie proche de 21 jours :
 - Elimination de l'antigène au cours du temps
 - Ajout d'un médicament diminuant la quantité d'antigène
 - Réversion de cachexie (cancérologie ++)



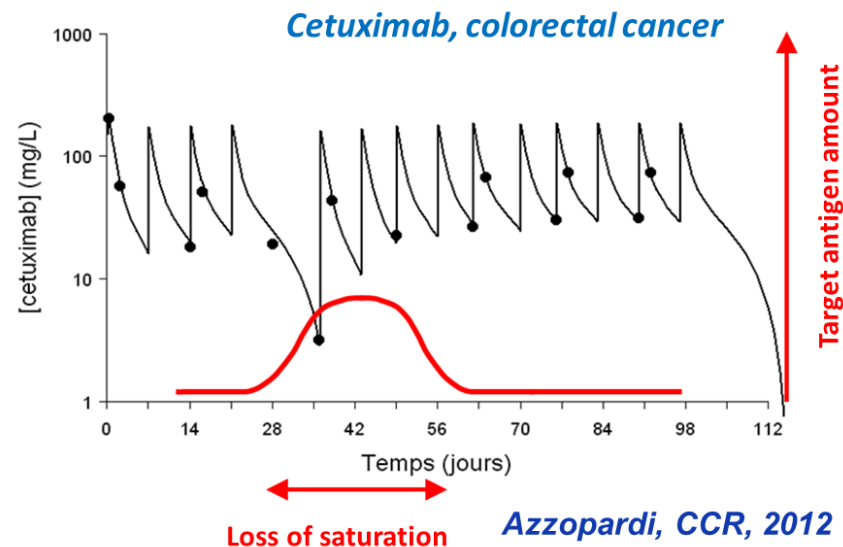
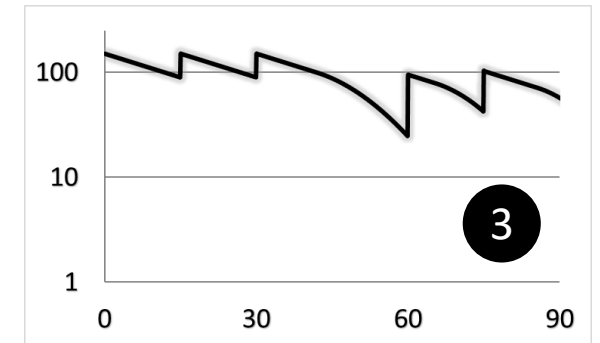
Cas n°2

- Diminution progressive des concentrations puis $< \text{LLOQ}$
- Immunisation +++
- D'autant plus fréquente que les concentrations sont faibles !
- Anticorps induits (ADA) difficilement détectés tant que les concentrations du médicament restent quantifiables (forme libre ≈ 0)



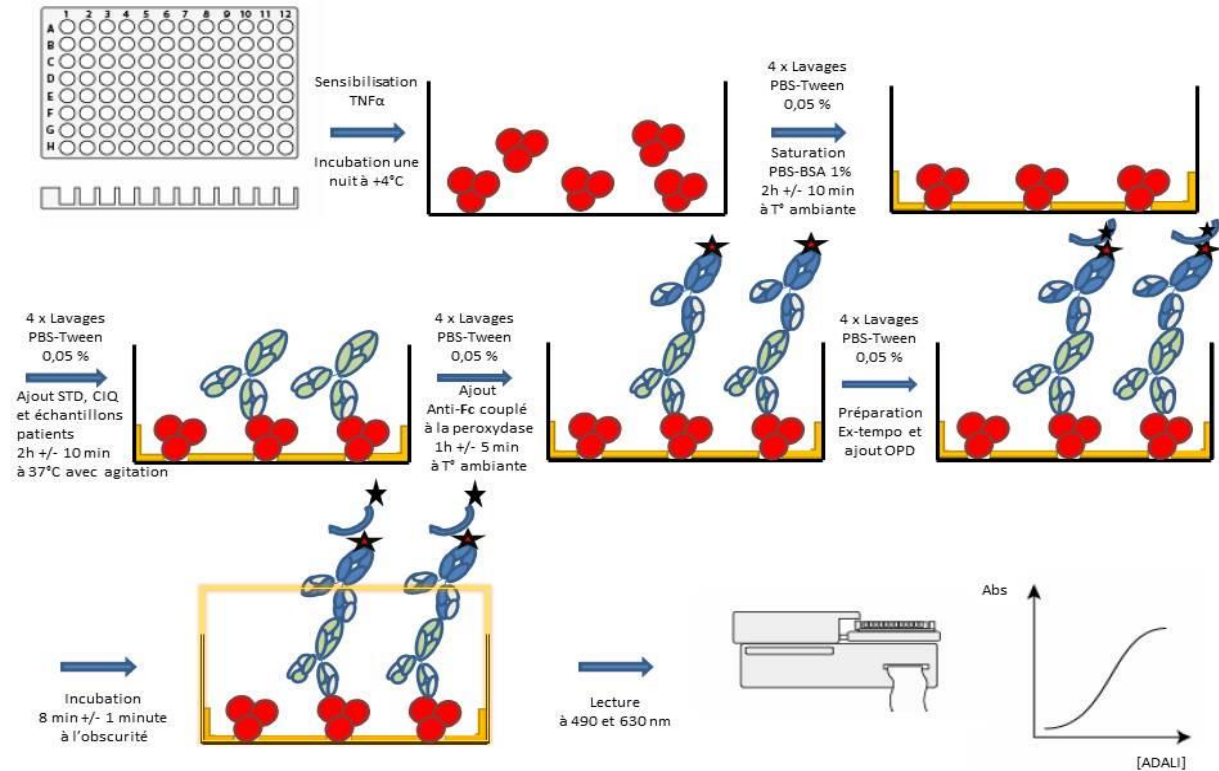
Cas n°3

- Concentration effondrée si espacement de perfusion
- Immunisation ?
- Perte de saturation de l'antigène +++
- Allègement posologique et STP : intérêt +++ de modèles PK prenant en compte l'élimination par la cible
- + protéinurie, plasmaphérèse



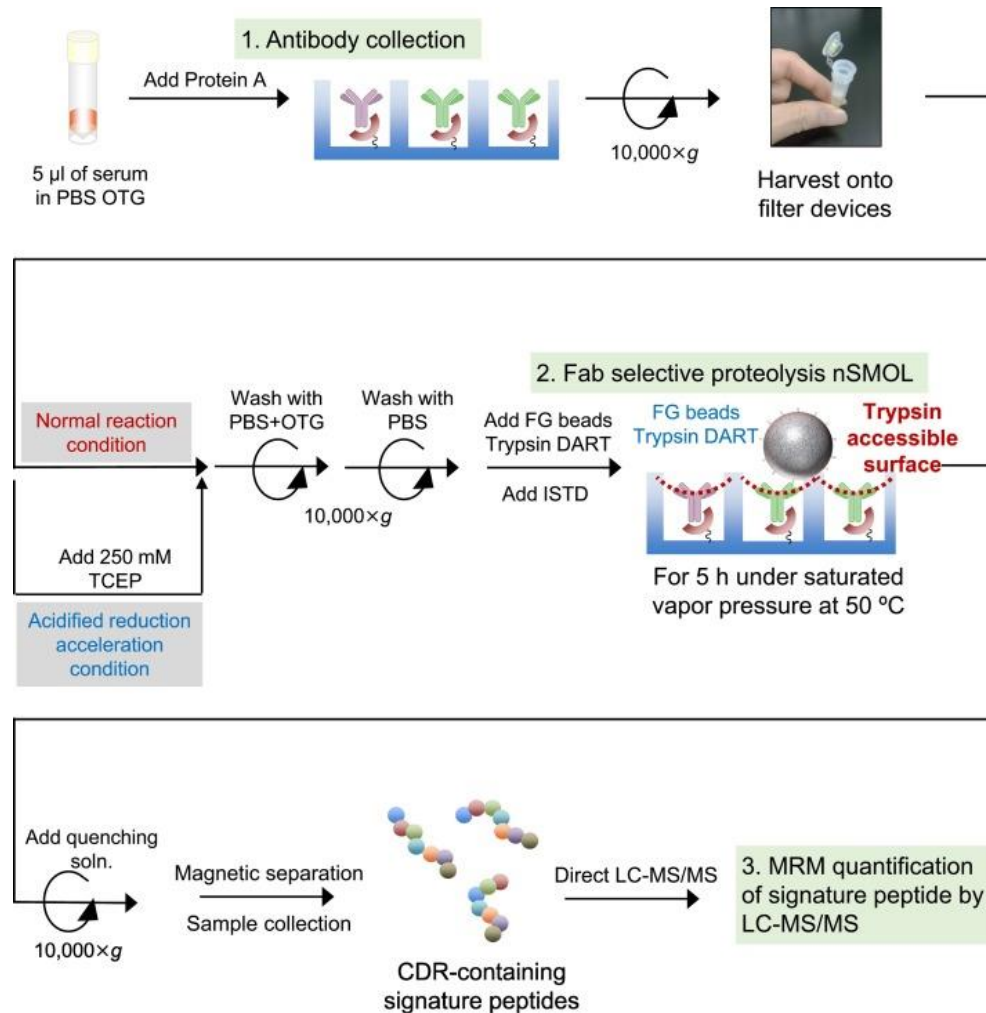
STP en pratique : méthodes de dosage

- ELISA
 - Coating par Ag ou Ac anti-idiotypique
 - Kits ou maison



STP en pratique : méthodes de dosage

- ELISA
 - Coating par Ag ou Ac anti-idiotype
 - Kits ou maison
- HPLC-MS
 - nSMOL (Shimadzu)
 - Promise Proteomics



STP en pratique : méthodes de dosage

- ELISA
 - Coating par Ag ou Ac anti-idiotype
 - Kits ou maison
- HPLC-MS
 - nSMOL (Shimadzu)
 - Promise Proteomics
- Automate chimie-luminescence (Theradiag)
- Immuno-chromatographie
 - Qualitatif (Grifols)
 - Quantitatif (Bühlmann)



Avantages/inconvénients

- LLOQ en ELISA souvent plus faible qu'en masse
- Temps de manip : ICT/Automate < ELISA kit < Masse < ELISA maison
- Multiplexage et repasses beaucoup plus simple en masse qu'en ELISA
- Techniciens de pharmaco formés à l'HPLC / immuno formés à l'ELISA
- Performances à évaluer +++ pour recherche PK, utiliser les cibles de STP avec la méthode retenue

Technique	V1 (L)	CL (L/d)	V2 (L)	Q (L/j)	T _{1/2} -α (d)	T _{1/2} -β (d)
Centocor	3.3	0.30	1.2	0.078	5.1	15.7
Prometheus	4	0.25	2.3	0.07	7.9	33.2
BMD	3.16	0.28	0.48	0.04	5.5	11.8
Immundiagnostik	4.04	0.24	3.0	0.03	10.1	79.8

STP en pratique : anti-TNF

- **Infliximab** (IV, SC), **adalimumab** (SC), golimumab (IV), certolizumab pegol (SC), étanercept (SC)
- Dosage en résiduel à l'équilibre ; moins contraignant pour adalimumab
- Bon recul sur relation concentration-réponse pour infliximab et adalimumab
- Cibler 3-8 mg/L (infix) / 5-12 mg/L (adali) ; seuils plus élevés pour SA que MICI
- Variabilité PK ++
- Risque infectieux... et économique ++ si concentrations élevées

- (Infliximab SC : moins de recul, C_0 très élevées, raisonner en $AUC_{\tau_{IV}}$?)

Exemple algorithme

Réponse insuffisante

$C_c < 1 \text{ mg/L}$: changer d'anti TNF (immunisation)

C_c entre 1 et 12 mg/L : augmenter la posologie

$C_c > 12 \text{ mg/L}$: changer de classe thérapeutique

Suivi systématique

$C_c < 1 \text{ mg/L}$: changer d'anti TNF (immunisation)

C_c entre 1 et 3 mg/L ou en diminution ++ : augmenter la posologie

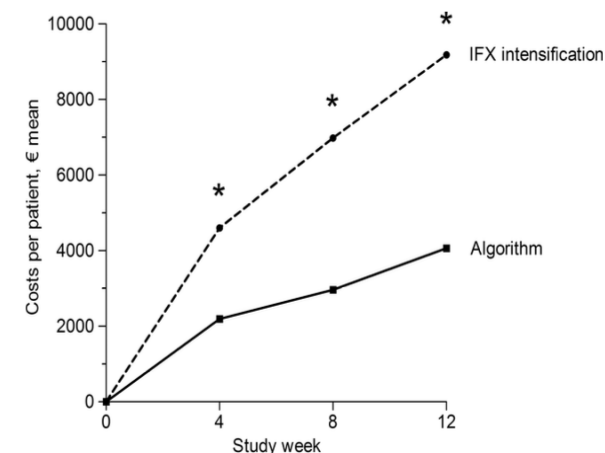
C_c entre 3 et 12 mg/L : à surveiller

$C_c > 12 \text{ mg/L}$: diminuer la posologie

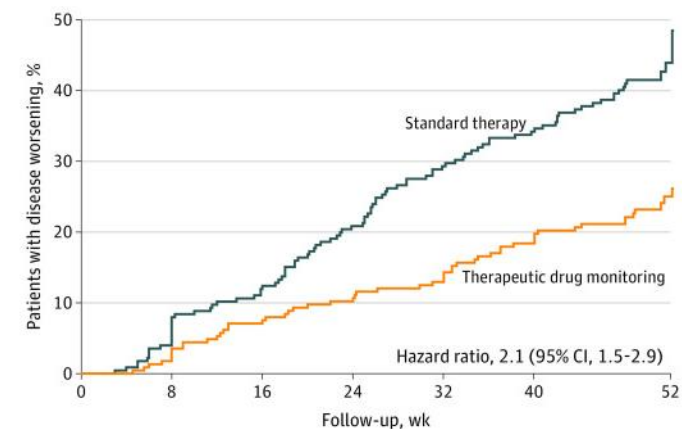
Posologie = dose et/ou intervalle entre deux injections !

Essais cliniques STP et anti-TNF

- Intérêt médico-économique +++
- Intérêt clinique ?
 - Conclusions variables en fonction des essais
 - Essai NORDRUM-A : pas plus de répondeurs si STP à l'initiation de l'infliximab
 - Essai NORDRUM-B : moins de perte de réponse si STP systématique lors de l'entretien par infliximab, toutes patho confondues



Steenholdt et al. Gut, 2014



No. at risk	0	8	16	24	32	40	52
Standard therapy	227	224	203	187	165	150	136
Therapeutic drug monitoring	227	226	214	201	194	184	170

Syversen et al, JAMA, 2021

STP en pratique : autres anticorps

- Relation PK-PD souvent décrite...
- ... mais très peu d'ajustements posologiques en pratique ! (oncologie ++)
- Dosages souvent prescrits devant suspicion d'immunisation (rituximab ++)
- Ajustements posologiques essentiellement dans les pathologies inflammatoires par analogie aux anti-TNF
- Ustékinumab / védolizumab et MICI :

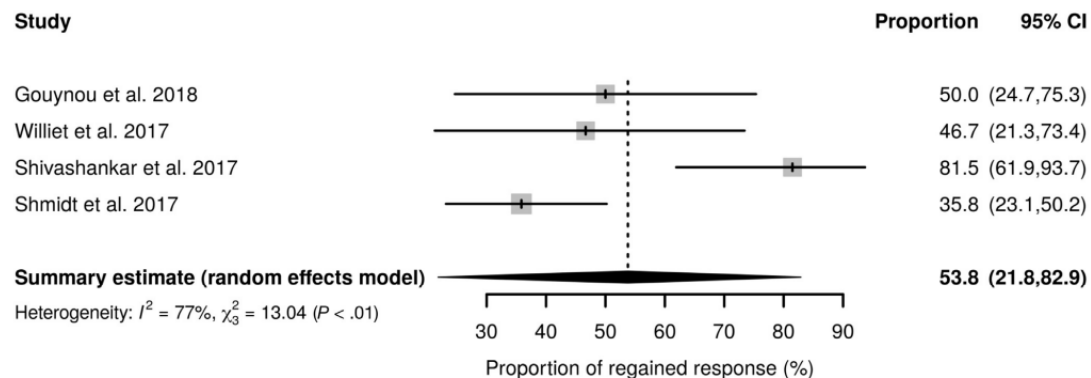


Figure 4. Forest plot of efficacy of vedolizumab intensification in secondary nonresponders with inflammatory bowel disease. CI, confidence interval.

TABLE 1: Trough Concentrations of UST and VDZ Associated with Improved Outcomes

Drug	Time Period	Approximate Trough Concentrations Associated With Improved Outcome (ug/mL)	Outcome Measure
Ustekinumab	Maintenance	1.0–4.5	Clinical/Endoscopic
Vedolizumab	Induction (Week 6)	33.7–38.3	Clinical/Endoscopic
	Maintenance (Q8 dosing)	5.1–11.0	Clinical/Endoscopic

Perspectives recherche STP et PK

- Evaluation niveau de preuve STP et algorithmes décisionnels
 - Relation concentration-effet
 - Relation concentration-toxicité (oncologie ++)
 - Intérêt médico-économique du STP
 - Adaptation posologique : modèles PK adaptés (masse antigénique)
- Stratégies STP à définir
 - Nouveaux formats d'anticorps : ADC, multispécifiques, fragments...
 - Nouvelles voies d'administration (SC vs IV ++)
 - Nouvelles méthodes de dosage
- Pharmacogénétique : FCGR et FCRN

STP des Médicaments Long Acting ARVs

Nicolas Venisse

Service de Toxicologie et Pharmacocinétique et CIC INSERM 1402, CHU

Poitiers

UMR CNRS 7267



Présentations et posologie

VOCABRIA (Cabotégravir) : 600 mg injectable et 30 mg comprimé

REKAMBYS (Rilpivirine) : 900 mg injectable et 25 mg comprimé (EDURANT)

Bi-thérapie associant un INI et un NNRTI

Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes **virologiquement contrôlés** (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) 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 des INI

Posologies et mode administration

Phase de lead-in orale optionnelle

Tableau 1 : Schéma posologique pour l'instauration orale chez les adultes

	Instauration orale
Médicament	Pendant 1 mois (au moins 28 jours), suivi de l'injection d'initiation
Rilpivirine	25 mg une fois par jour avec un repas
Cabotégavir	30 mg une fois par jour

Injections tous les 2 mois

Tableau 3 : Schéma posologique recommandé pour l'injection intramusculaire tous les 2 mois chez les patients adultes

	Injections d'initiation	Injections d'entretien
Médicament	Directement par injection : mois 1 et 2 Ou Après instauration par voie orale : mois 2 et 3	Deux mois après la dernière injection d'initiation et tous les 2 mois suivants
Rilpivirine	900 mg	900 mg
Cabotégavir	600 mg	600 mg

+ / - 7 jours

Les injections doivent être administrées au niveau du site ventroglutéal (recommandé) ou dorsoglutéal.

Propriétés pharmacocinétiques

	CABO IM	RIL IM
Linéarité	Oui	Oui
t_{1/2}	5.6 - 11.5 semaines	13 - 28 semaines
Etat équilibre	44 semaines	1 an (80%)
Tmax	7 j	3 - 4 j
PB	99.8	99.7
V	12.3 L	132 L
CSF:plasma ratio	0.003	0.01
Métabolisme	UGT1A1 ++ ; UGT1A9	CYP3A ++, CYP2C19
Transport	PgP, BCRP	Non
Inducteur	Non	Pas aux doses thérapeutiques
Inhibiteur	Non sauf OAT1/OAT3	Non
Insuffisance rénale	Pas ajustement	Pas ajustement
Dialyse	Pas effet attendu	Pas effet attendu
Insuffisance hépatique	Pas ajustement (CH A et B), avec précautions (CP B)	Pas ajustement (CP A), avec précautions (CP B), non recommandé (CP C)

CABO t_{1/2} : 41 h (PO) → 8.5 semaines (IM)

RILPI t_{1/2} : 45 h (PO) → 20.5 semaines (IM)

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekombys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

Validé par le Groupe Pharmacologie et Résistance - AC43 de l'ANRS – MIE

Version du 11/05/2022

Justifications STP

- **Variabilité interindividuelle** importante des Cmin de CABO et RIL avec des valeurs inférieures à la moyenne géométrique pour les patients en échec (Essais de phase 3, FLAIR et ATLAS)
- **Analyse multivariée des échecs des essais de phase 3 Flair et Atlas** identifiant la concentration plasmatique résiduelle de RIL 4 semaines après l'injection d'instauration parmi les facteurs prédictifs de risque de l'échec virologique.
- **Avis de la commission de transparence**, préconisant une **surveillance pharmacologique**, en particulier chez le **sujet obèse**

Indications du STP et modalités

- **A la fin de la phase orale de *lead-in* (S4-VO)** : concentration résiduelle (T>20h)
- **A 1 mois**, soit 4 semaines **après la 1ère injection IM (S4-IM)**, avant la nouvelle administration, quel que soit le schéma avec ou sans phase orale de *lead-in*.
- A minima, dans les indications suivantes :
 - en cas **d'oubli** ou **d'injection(s) manquée(s)**, et ce avant la reprise du traitement comme définie dans le résumé des caractéristiques produit (RCP)
 - en cas **de survenue d'effets indésirables**
 - en cas **d'échec virologique** (incluant les virémies résiduelles)
 - en cas de **découverte d'une grossesse sous traitement***
 - en cas **d'interaction médicamenteuse** pouvant altérer significativement l'exposition de CABO et/ou de RIL (**cf. liste ci-dessous)
 - lors du contrôle de la charge virale chez les patients présentant un **IMC > 30 kg/m²** **et/ou un sous-type viral A1/A6.**

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekambys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

****Liste des interactions contre-indiquées et non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine en administration injectable :**

- contre-indiquées car diminution significative de l'exposition plasmatique du cabotégravir et de la rilpivirine : dexaméthasone (sauf dose unique), carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, phénobarbital, oxcarbazépine, rifabutine, rifampicine, rifapentine.

- non recommandées car augmentation attendue de l'exposition plasmatique de la rilpivirine: clarithromycine, érythromycine

- la rilpivirine est à utiliser avec prudence si co-administrée avec un médicament présentant un risque connu de torsade de pointes

- autres molécules à utiliser avec prudence de par leur effet inducteur et/ou inhibiteur modéré pouvant moduler significativement l'exposition plasmatique du cabotégravir et/ou de la rilpivirine (liste non exhaustive) (9) : artémisinine, bétaméthasone, bexarotène, bosentan, clobazam, enzalutamide, fluconazole, ginkgo biloba, griséofulvine, ifosfamide, modafinil, paclitaxel, primidone, vinblastine.

*Liste des **interactions supplémentaires** uniquement contre-indiquées ou non recommandées avec le cabotégravir et/ou la rilpivirine lors de **phase orale « lead-in » ou en cas de reprise de traitement par voie orale** : inhibiteurs de la pompe à protons (omeprazole/esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole).

Respecter **le décalage des prises** comme indiqués dans les monographies avec les antiacides et toutes spécialités contenant des cations di- ou trivalents (Al, Ca, Mg, Fer, ...), les anti-H2 (famotidine, ranitidine) et le liraglutide.

Recommandations pour le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration injectable à longue durée d'action de l'association Vocabria®/Rekombys® tous les 2 mois chez les patients infectés par le VIH

Concentrations plasmatiques résiduelles de Cabotégravir et Rilpivirine après administration orale et injectable

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

	S4-VO*	S4-IM**		S48 A l'état d'équilibre	Seuil d'alerte‡
	Fin de période lead-in oral	Avec <i>lead-in</i> oral	Injection Directe	Tous schémas	Tous schémas
Cabotégravir, (ng/mL)	4600 [2800 ; 7500]	1500 [650 ; 2900]	1430 [400 ; 3900]	1600 [800 ; 3000]	< 1120
Rilpivirine (ng/mL)	79.4 [31.8 ; 177]	42.0 [21.8; 78.9]	48.9 [17.7 ; 138]	65.6 [36.9; 113]	< 32

*: fin de la période de « lead-in » soit après la dernière dose orale ; **: 4 semaines après l'injection d'initiation ; †: estimations individuelles en post-hoc à partir du modèle pharmacocinétique de population des données poolées des essais de phase 3 Flair/Atlas/Atlas-2M (7,8,10); ‡Valeur correspondant au 1^{er} quartile des Cmin à S8 de l'analyse poolée des essais de phase 3 (3).

Seuil d'alerte correspondant au 1er quartile des concentrations plasmatiques résiduelles présentées dans l'analyse multivariée des échecs

CABO Cl_{90-ap} = 166 ng/mL

RIL Cl_{90-ap} = 12 ng/mL

Expérience CHU Poitiers

14 patients

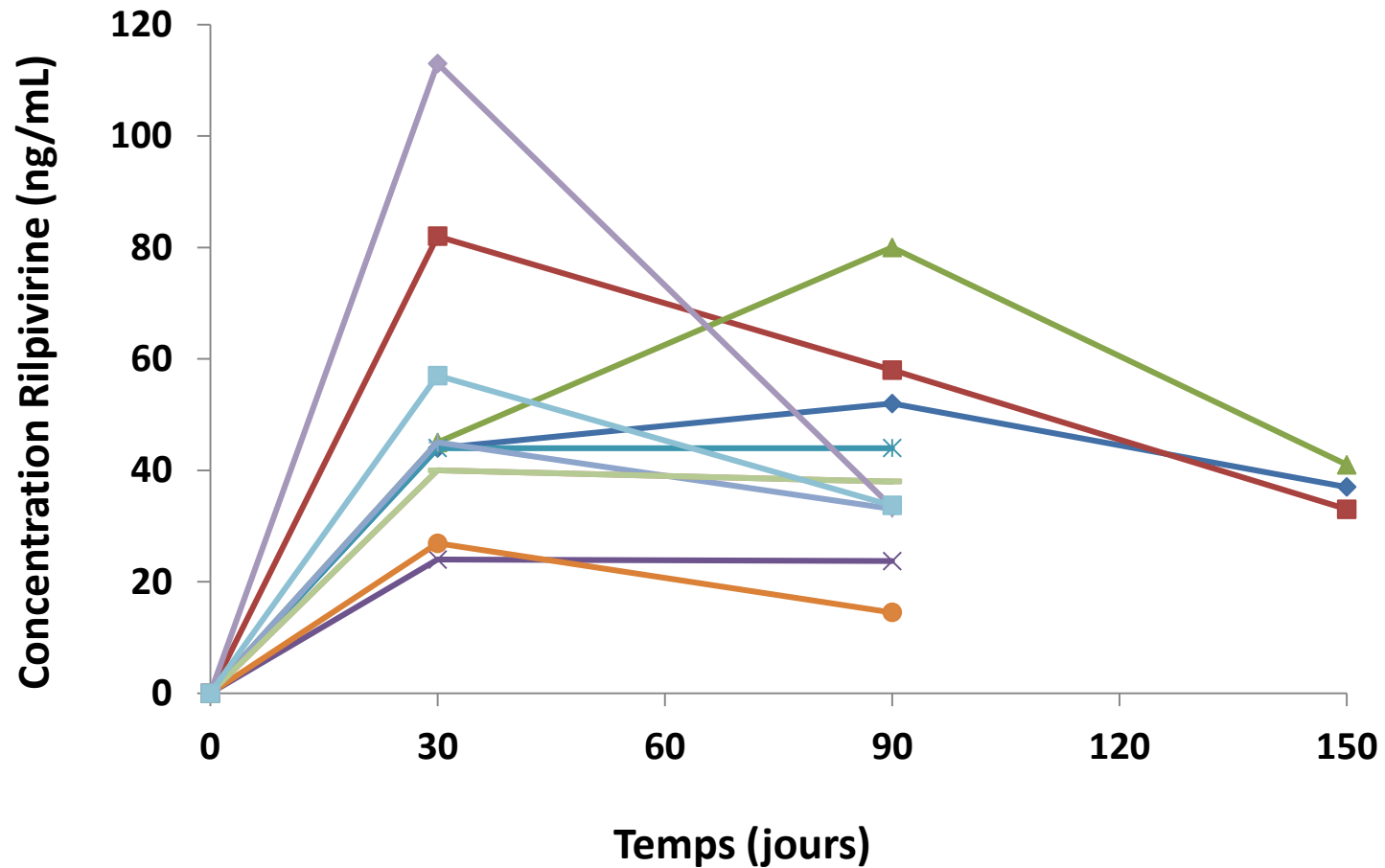
	Age (ans)	Sexe F/H (0/1)	Nadir CD4 (/mm ³)	Zenith CV (c/mL)	Poids (kg)	Taille (m)	IMC (kg/m ²)	Créatininémie J0 (μmol/L)	CKD-EPI J0 (mL/min/1,73 m ²)	ASAT plasma J0 (UI/L)	ALAT plasma J0 (UI/L)
Moyenne	44	6F/8H	317	78864	83	1.72	28	107	78	29	30
Ecart type	17		180	117545	14	0.07	5	51	31	15	28

Concentrations mesurées (ng/mL) chez patients sans OLI

	M1 post-IM		M3 post-IM		M5 post-IM		M7 post-IM	
	CABO	RIL	CABO	RIL	CABO	RIL	CABO	RIL
Moyenne	2944	48	3152	40	1711	51	1372	37
Ecart-type	2072	28	1802	18	655	29	428	4
CV%	70	59	57	45	38	56	31	11
Min - Max	409-7685	10,6 - 113	735-6557	14,5-80	735-2814	33-120	1107-1866	33-41
N patients	12	11	10	12	8	11	3	3

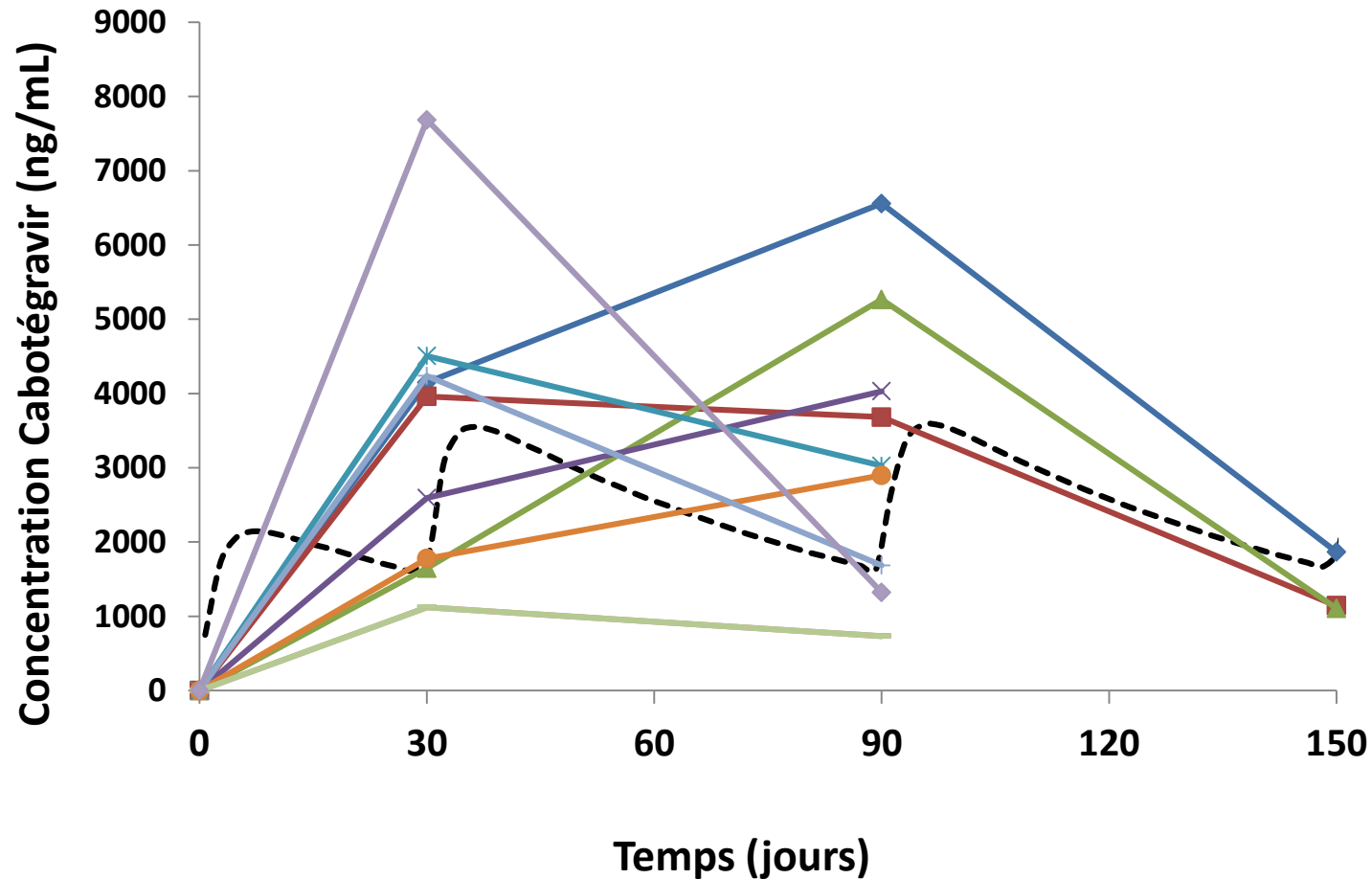
Expérience CHU Poitiers

Evolution des concentrations résiduelles de Rilpivirine au cours du temps chez un même patient



Expérience CHU Poitiers

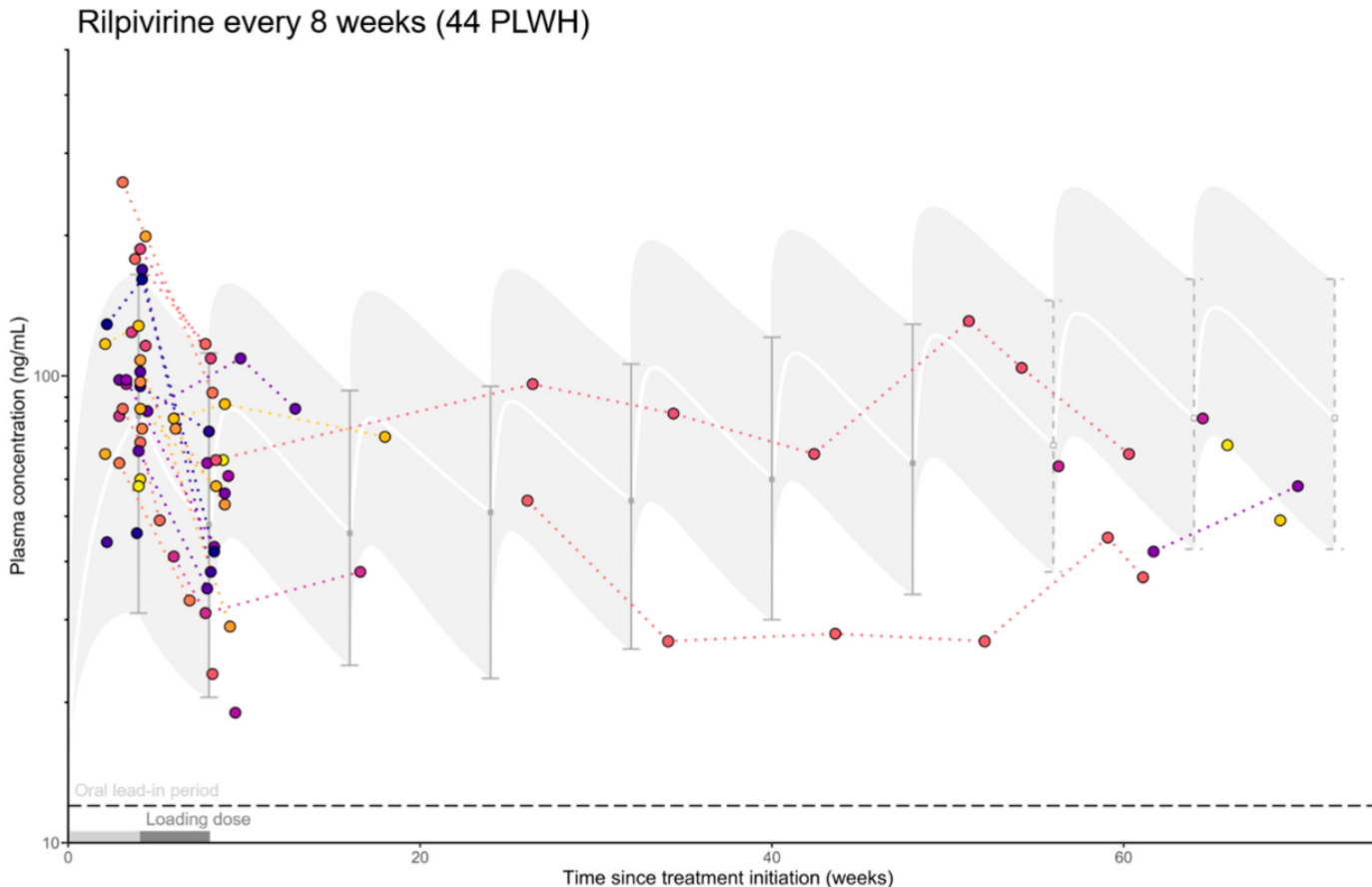
Evolution des concentrations résiduelles de Cabotégavir au cours du temps chez un même patient



Cohorte Suisse

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

46 patients, 91 concentrations



Rilpivirine

IIV CV% = 94%

Faibles concentrations RIL (<2XPAIC90) chez 13%

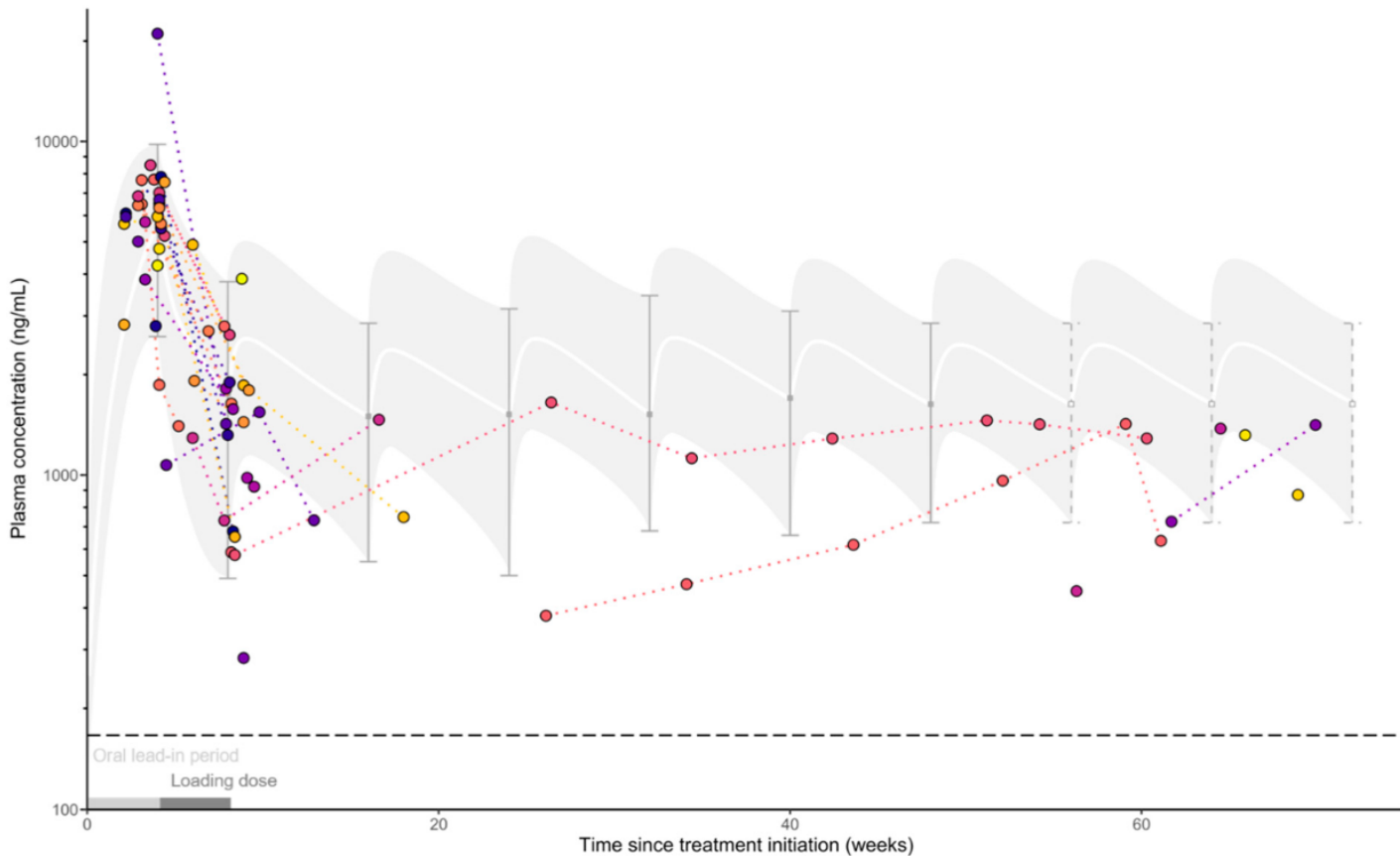
PAIC₉₀ = 12ng/mL

Cohorte Suisse

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

46 patients, 91 concentrations

Cabotegravir every 8 weeks (44 PLWH)



Cabotégravir

IIV CV% = 101%

Perspectives

AAP ANRS Contrat Initiation 2022



Pharmacocinétique de population de CABOTEGRAVIR et RILPIVIRINE lors de l'administration intramusculaire chez les patients infectés par le VIH

Labo pharmaco Paris Cochin

Objectif principal

L'objectif principal est de déterminer les paramètres pharmacocinétiques dans la population traitée, leur variabilité interindividuelle et les covariables expliquant cette variabilité.

Méthodologie

Etude prospective, multicentrique, non interventionnelle. Les concentrations plasmatiques de RPV et CAB dans le cadre du STP seront mesurées à l'aide d'une méthode analytique validée dans chaque centre participant.

Onze centres de Pharmacologie participant à l'étude, 200 patients avec jusqu'à 5 dosages par patients.

Merci pour votre
attention