

# Informatieblad

## TDM-protocol bictegravir

### 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- In een fase Ib placebogecontroleerd onderzoek bij therapie-naïeve patiënten dan wel INSTI-naïeve patiënten zijn 4 verschillende bictegravir doseringen getest gedurende 10 dagen als monotherapie. De gebruikte doseringen waren 5 mg, 25 mg, 50 mg en 100 mg, allen 1 dd. Hieruit bleek dat toename van de blootstelling aan bictegravir leidde tot een toegenomen virologische respons. [1]
- De protein binding adjusted (pa) IC<sub>95</sub> is 0,162 mg/l.[2]
- In verschillende fase III onderzoeken zijn farmacokinetische substudies gedaan met de geregistreerde dosering bictegravir van 1 dd 50mg. De gevonden dalspiegels komen goed overeen tussen de verschillende onderzoeken.

Aantal patiënten	Gemiddelde dalspiegel (mg/l)	Referentie
17	2,31	[3]
17	2,58	[4]
28	2,04	[5]
15	2,28	[6]

- Tiraboschi et al hebben bictegravir in plasma en cerebrospinale vloeistof (CSF) gemeten. De gemiddelde dalspiegel bij deze 15 patiënten bedroeg 1,84 mg/l. [7]
- In de farmacometrische review van de FDA is een model gemaakt voor bictegravir. Op basis van dit model is bekeken bij hoeveel procent van de patiënten er sprake was van virologische respons. Hierbij zagen ze geen verschil tussen het laagste en hoogste kwartiel voor de dalspiegels van bictegravir. In het laagste kwartiel zaten 149 patiënten, hiervan hadden 148 patiënten een viral load < 50 kopieën/ml. De laagst gemeten dalspiegel in het laagste kwartiel was 0,76 mg/l. [8]
- Een fase 1 onderzoek tussen bictegravir en rifampicine in 26 gezonde vrijwilligers per groep heeft gekeken naar het effect 1 dd. 600 mg rifampicine op de farmacokinetiek van 2 dd. 50 mg bictegravir (cohort 1) in vergelijking met alleen 1 dd. 50 mg bictegravir zonder rifampicine (cohort 2). De gemiddelde dalspiegel van bictegravir in combinatie met rifampicine was 0,61 mg/l, terwijl de gemiddelde dalspiegel zonder rifampicine 3,07 mg/l was. De dalspiegel van bictegravir wordt dus gereduceerd met 80% in combinatie met rifampicine, ondanks de dosisophoging naar 2 dd 50mg. Deze lage concentraties bictegravir i.c.m. rifampicine werden als ongewenst beschouwd en de combinatie rifampicine en bictegravir is hierdoor gecontra-indiceerd. [9] Daaruit valt af te leiden dat dalspiegels van 0,61 mg/l of lager als ongewenst worden beschouwd.
- Op basis van bovenstaande informatie is op dit moment de conclusie dat de minimale dalspiegel boven de 0,76 mg/l zou moeten liggen wat overeenkomt met de laagste waarde uit het 1<sup>e</sup> kwartiel van bictegravir dalspiegels. Mogelijk zijn spiegels tussen de 0,162 – 0,76 mg/l ook effectief. Om aan de veilige kant te gaan zitten houden wij voor alsnog een ondergrens van 0,76 mg/l aan. De interpretatie van de rifampicine interactiestudie is hiermee in overeenstemming.

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021  
Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocollen\TDM protocol  
bictegravir\_2021\_v1.doc

- Uit een fase 1b onderzoek met 4 verschillende doseringen bictegravir, 5 mg, 25 mg, 50 mg en 100 mg gedurende 10 dagen, blijkt dat er geen verschillen waren in incidentie of ernst van de bijwerkingen tussen de verschillende doseringen. [1]
- In een fase 1 onderzoek met 15 patiënten is gekeken naar potentiële interacties tussen bictegravir en andere geneesmiddelen en het effect op de farmacokinetiek. In één cohort is de interactie tussen darunavir/cobicistat en bictegravir onderzocht. Hierbij was de gemiddelde dalspiegel op steady-state van bictegravir 4,02 mg/l zonder darunavir/cobicistat en met deze combinatie 8,49 mg/l. De gemiddelde AUC nam met 74% toe. Waarbij er geen sprake was van meer toxiciteit indien de combinatie werd gebruikt. [8]
- Qua bijwerkingen profiel komt bictegravir overeen met dolutegravir.

### 3. Overige relevante informatie

- Bictegravir is alleen als combinatiepreparaat verkrijgbaar, ophoging van de dosering is daarmee niet goed mogelijk.
- Bictegravir mag met en zonder voedsel worden ingenomen. Inname met voedsel, ongeacht soort of hoeveelheid vet, zorgt voor een toename van de AUC van 24%. [10]
- De halfwaardetijd van bictegravir is ongeveer 17,3 uur en is hiermee de integraseremmer met de langste halfwaardetijd.
- Bij nierfunctiestoornis ( $\geq 30$  ml/min) of leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B) is er geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
- De mediane totale CSF concentratie in een onderzoek bij 15 patiënten was 6,9  $\mu\text{g/l}$ , waarbij de mediane ongebonden CSF concentratie 2,48  $\mu\text{g/l}$ . De mediane CSF/plasma ratio was 0,003. [7]
- Bictegravir bindt net als alle andere integraseremmers aan kationen. Voor specifieke adviezen rondom inname zie SmPC en [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).
- Bictegravir is substraat voor CYP3A en UGT1A1 en wordt getransporteerd door P-gp en BRCP. Het remt in vitro OCT2 en MATE1.

### 4. Adviezen

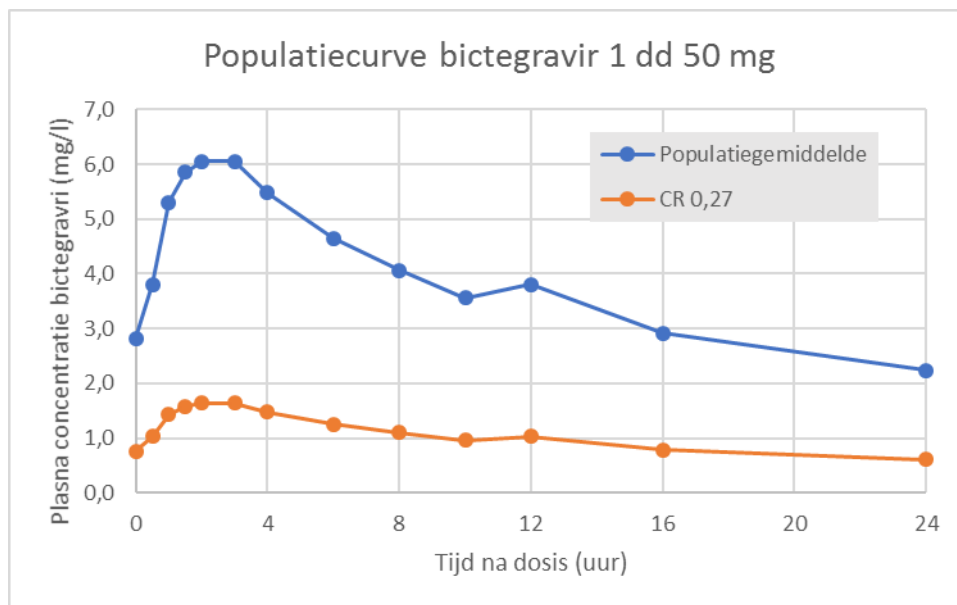
- Dalspiegel dient  $>0,76$  mg/l te zijn. Bictegravir lijkt een gering circadiaans effect te hebben. Praktisch gezien gaan we er vanuit dat normaal gesproken een ochtenddalspiegel zal worden afgenomen
- Indien een spiegel is afgenomen op ander tijdstip in het doseringsinterval kan gerekend worden met de concentratie-ratio:  $0,76 / 2,82 = 0,27$
- Indien spiegel te laag is: bespreek belang therapietrouw, check comedicaatie voor interacties; adviseer bictegravir met voedsel in te nemen.

### 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Betreft een populatiecurve in gezonde volwassenen, er is nog geen populatiecurve in HIV patiënten beschikbaar. Dalspiegel en AUC komt overeen tussen beide populaties. [11]

# Informatieblad TDM-protocol bictegravir

Tijd (uur)	Concentratie (mg/L)	CR 0,27
0,0	2,82	0,76
0,5	3,80	1,03
1,0	5,30	1,43
1,5	5,86	1,58
2,0	6,05	1,63
3,0	6,05	1,63
4,0	5,48	1,48
6,0	4,64	1,25
8,0	4,07	1,10
10,0	3,56	0,96
12,0	3,80	1,03
16,0	2,92	0,79
24,0	2,24	0,60



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021  
Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocollen\TDM protocol  
bictegravir\_2021\_v1.doc

# Informatieblad

## TDM-protocol bictegravir

- [1] Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, White K, Cheng A, Quirk E, Martin H. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 May
- [2] Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, Tsai L, Bam RA, Stepan G, Stray KM, Niedziela-Majka A, Yant SR, Yu H, Kukolj G, Cihlar T, Lazerwith SE, White KL, Jin H. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Nov 21;60(12):7086-7097.
- [3] Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, Girard PM, Brar I, Daar ES, Wohl D, Rockstroh J, Wei X, Custodio J, White K, Martin H, Cheng A, Quirk E. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072.
- [4] Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, Antinori A, Workowski K, Slim J, Reynes J, Garner W, Custodio J, White K, SenGupta D, Cheng A, Quirk E. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082
- [5] Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C, Rockstroh JK, Molina JM, Koenig E, Liu YP, Custodio J, Andreatta K, Graham H, Cheng A, Martin H, Quirk E. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e347-e356.
- [6] Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, López-Cortés L, Ruane P, Podzamczar D, Brinson C, Custodio J, Liu H, Andreatta K, Martin H, Cheng A, Quirk E. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e357-e365.
- [7] Tiraboschi J, Imaz A, Khoo S, Niubo J, Prieto P, Saumoy M, Penchala SD, Garcia B, Padilla C, Videla S, Podzamczar D. Total and Unbound Bictegravir Concentrations and Viral Suppression in Cerebrospinal Fluid of Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients (Spanish HIV/AIDS Research Network, PreEC/RIS 56). *J Infect Dis*. 2020 Apr 7;221(9):1425-1428.
- [8] FDA NDA 210251 Uni-Review, Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) FDC - BIKTARVY®, February 2018
- [9] Custodio JM et al. Pharmacokinetics of bictegravir administered twice daily in combination with rifampin. 25th CROI. Boston. 4–7 March 2018. Oral abstract 34.
- [10] European Medicines Agency, Assessment report Biktarvy, 26 april 2018

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021  
Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocol\TDM protocol  
bictegravir\_2021\_v1.doc

# Informatieblad

## TDM-protocol bictegravir

- [11] Zhang H. et al. Clinical Pharmacology of the Unboosted HIV Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) Bictegravir (BIC). 24th CROI. Seattle. 13-16 February 2017. Oral abstract 40.

*Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek*

*Vindplaatsen: HIV vraagbakers*

**Apotheek Radboudumc**

*Versiedatum: 16-04-2021  
Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocollen\TDM protocol  
bictegravir\_2021\_v1.doc*