

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- De EC₅₀ waarde voor *in vitro* activiteit van rilpivirine is 0,3 ng/ml (0,0003 mg/L) maar deze moet nog voor eiwitbinding gecorrigeerd worden (99,7%) en kan niet gebruikt worden voor Therapeutic Drug Monitoring omdat niet de EC₅₀ van belang is maar de EC₉₀ of EC₉₅. Deze zijn echter minder betrouwbaar vast te stellen *in vitro*.
- Relevante informatie is terug te vinden in het Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review van oraal rilpivirine van het Center for Drug Evaluation and Research van de FDA (zie www.FDA.gov). Daar wordt een analyse getoond van 645 patiënten uit de TMC278-C209 en -215 onderzoeken [1, 2] waarin de rilpivirine dalspiegel (of AUC) is opgedeeld in 8 octielen (1/12 van de gehele groep). Patiënten die zelf aangaven minder dan 90% therapietrouw te zijn geweest werden geëxcludeerd van de analyse. Alleen de patiënten in het onderste octiel met een mediane dalspiegel van 40 ng/ml (0,040 mg/L) bleken een lagere virologische response te hebben: 70% vs. >80% voor alle andere patiënten.
- In hetzelfde document wordt ook een subanalyse getoond van spiegel-effect relaties van oraal rilpivirine in patiënten met een virale load bij aanvang van therapie die groter of kleiner dan 100.000 kopieën/mL is. Uit de fase III onderzoeken kwam naar voren dat rilpivirine minder effectief is dan efavirenz als de virale load > 100.000 kopieën/mL is. In deze analyse werden de rilpivirine dalspiegels na orale rilpivirine toediening in kwartielen opgedeeld en was er alleen een lagere virologische response te zien in patiënten met virale load > 100.000 kopieën/mL en het laagste kwartiel van rilpivirine dalspiegels: 68% had virale load < 50 kopieën/mL na 48 weken vs >80% in alle andere subgroepen. De mediane dalspiegel in het kwartiel met lagere response was 42 ng/ml (0,042 mg/L).
- Néant en collega's hebben de spiegel-effect relatie na orale toediening van rilpivirine onderzocht in een cohort van 60 therapie-naïeve en 39 therapie-voorbehandelde patiënten [3]. Het door hen ontwikkelde farmacodynamische model gaf een EC₅₀ van 65 ng/mL waaruit een C_{min} van minimaal 100 ng/mL naar voren kwam om bij meer dan 80% in beide populaties een optimale virologische response te veroorzaken. Het lijkt echter onwaarschijnlijk dat dit bij TDM de juiste streefwaarde is voor de rilpivirine dalspiegel omdat deze waarde overeenkomt met de gemiddelde waarde in de populatie op 1 dd 25mg, wat zou betekenen dat 50% van de populatie wordt onderbehandeld en een dosisverhoging nodig zou hebben.
- In een vervolgonderzoek [4] onderzochten dezelfde onderzoekers een veel groter cohort van 379 patiënten op oraal rilpivirine en vonden daar via een ROC-analyse een afkapwaarde van 70 ng/mL voor de rilpivirine dalspiegel.
- Sinds enige jaren wordt rilpivirine tevens toegepast als long-acting intramusculair injectie, samen met cabotegravir. Hoewel virologisch falen na toediening van long-acting injectables zeldzaam is (1% in fase III studies), kon toch in een multivariaat analyse een lage rilpivirine dalspiegel op week 8 gecorreleerd worden aan een grotere kans op virologisch falen [5]. 7/13 patiënten met virologisch falen hadden een rilpivirine dalspiegel op week 8 in het onderste kwartiel (< 32 ng/mL). Lagere rilpivirine spiegels komen voor bij een hoog BMI (> 30 kg/m²) en gebruik van een

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

te korte naald. De kans op virologisch falen neemt toe in aanwezigheid van nog meer risicofactoren zoals gearcheveerde rilpivirine resistentie en het A1/A6 HIV genotype. Cabotegravir spiegels op week 8 waren in univariate analyse ook gerelateerd maar niet in multivariaat analyse. Het is aannemelijk dat bij bepaalde personen de spiegels van beide middelen lager zijn dan normaal, maar dat bij rilpivirine dit eerder zal leiden tot resistentie-ontwikkeling gezien de lagere genetische barrière dan bij cabotegravir.

- In Frankrijk wordt de hierboven genoemde 32 ng/mL geadviseerd als streefwaarde bij TDM van long-acting injecties met rilpivirine: https://hivfrenchresistance.org/wp-content/uploads/2022/05/Guidelines_TDM_Cabotegravir_Rilpivirine_Long-acting_CARLA_ANRS_AC43_v2_110522_englishversion.pdf

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van rilpivirine bij orale toediening is ECG veranderingen. In fase II zijn hogere doseringen dan 25mg onderzocht (75mg en 150mg) maar deze lieten te veel ECG afwijkingen zien waardoor voor 25mg is gekozen. Er blijkt een relatie te zijn tussen de C_{max} van rilpivirine en het optreden van QTc verlenging (zie eveneens www.FDA.gov). Bij 1 dd 25mg, 75mg en 300mg waren C_{max} resp. 200 ng/mL (0,20 mg/L), 600 ng/ml (0,60 mg/L) en 1600 ng/ml (1,6 mg/L). De bijbehorende QTc verlengingen waren 4, 9 en 23 ms, resp. Verlengingen <10 ms worden als klinisch niet-relevant gezien. Daarmee kan een maximale rilpivirine concentratie van 0,60 mg/L als een bovengrens gezien worden. De T_{max} ligt bij ca. 4 uur.
- Alle overige bijwerkingen gerapporteerd in fase III onderzoeken bleken geen relatie te hebben met rilpivirine spiegels.

3. Overige relevante informatie

- De gemiddelde rilpivirine dal- en piekspiegels bij orale toediening van 1 dd 25mg zijn 0,090 en 0,200 mg/L, resp. De intersubject variatie in deze parameters bedraagt ca. 40%.
- De gemiddelde (5-95% percentiel) dalspiegel rilpivirine bij toediening als long-acting injecties elke 2 maanden is 66 (37-113) ng/mL. De inter-patiënt variatie is veel groter dan de intra-patiënt variatie: 94% vs 27% [6].
- De opname van oraal rilpivirine is van voedsel afhankelijk. De beste absorptie werd gevonden na inname van een standaard ontbijt (533 kCal) of een vetrijk ontbijt (928 kCal). Inname met een eiwitrijke drinkvoeding (300 kcal) was niet voldoende om goede rilpivirine spiegels te bereiken. Op dit moment is niet bekend hoe de opname van rilpivirine is met andere soorten ontbijt zoals yoghurt met muesli, croissant + koffie, etc. Geadviseerd wordt om rilpivirine met de meest uitgebreide maaltijd in te nemen, i.h.a. zal dat het diner zijn.
- Rilpivirine absorptie bij orale toediening is pH afhankelijk. Lagere spiegels kunnen het gevolg zijn van inname van maagzuurremmers of hypo- of achloorhydrie.

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

Rilpivirine is ook een CYP3A substraat dus spiegel kunnen beïnvloed worden door CYP3A remmers en –inductoren.

- Steady-state wordt na orale toediening bereikt na 14 dagen.

4. Adviezen (alle streefwaarden worden uitgedrukt in mg/L)

- De gewenste dalspiegel rilpivirine is minimaal 0,040 mg/L; dit komt overeen met een concentratie-ratio t.o.v. populatiegemiddelde (0,090 mg/L) van 0,44. Bij een dalspiegel tussen 0,040 en 0,070 mg/L is er volgens de Franse publicatie ook meer kans op virologisch falen maar we willen dit graag eerst nog bevestigd zien voordat we dat overnemen. Het kan geen kwaad om bij een spiegel in dat gebied te achterhalen waarom deze lager is dan het populatiegemiddelde van 0,090 mg/L, bijv. gebruik van maagzuurremmers of onvoldoende voedselinname.
- De maximaal toegestane piekspiegel is 0,60 mg/L; bij een populatiegemiddelde van 0,20 mg/L komt dit overeen met een concentratieratio van 3,0.
- Indien dalspiegel < 0,040 mg/L of CR < 0,44: bespreek inname met voedsel, verander evt. tijdstip van inname met meer voedsel, check co-medicatie, incl. kruiden, en herhaal aanvraag spiegel.
- Indien 2^e dalspiegel < 0,040 mg/L en/of CR < 0,44: verhoog dosering naar 1 dd 50mg met de meest vetrijke maaltijd van de dag.
- Indien de C_{max} > 0,60 mg/L of CR > 3,0 is: neem ECG op. Indien ECG afwijkend: stop rilpivirine.
- Indien bij long-acting injecties de rilpivirine steady-state dalspiegel 8 weken na laatste injectie < 0,032 mg/L is: bespreek juiste intramusculaire toediening en intensiver virale load controle.

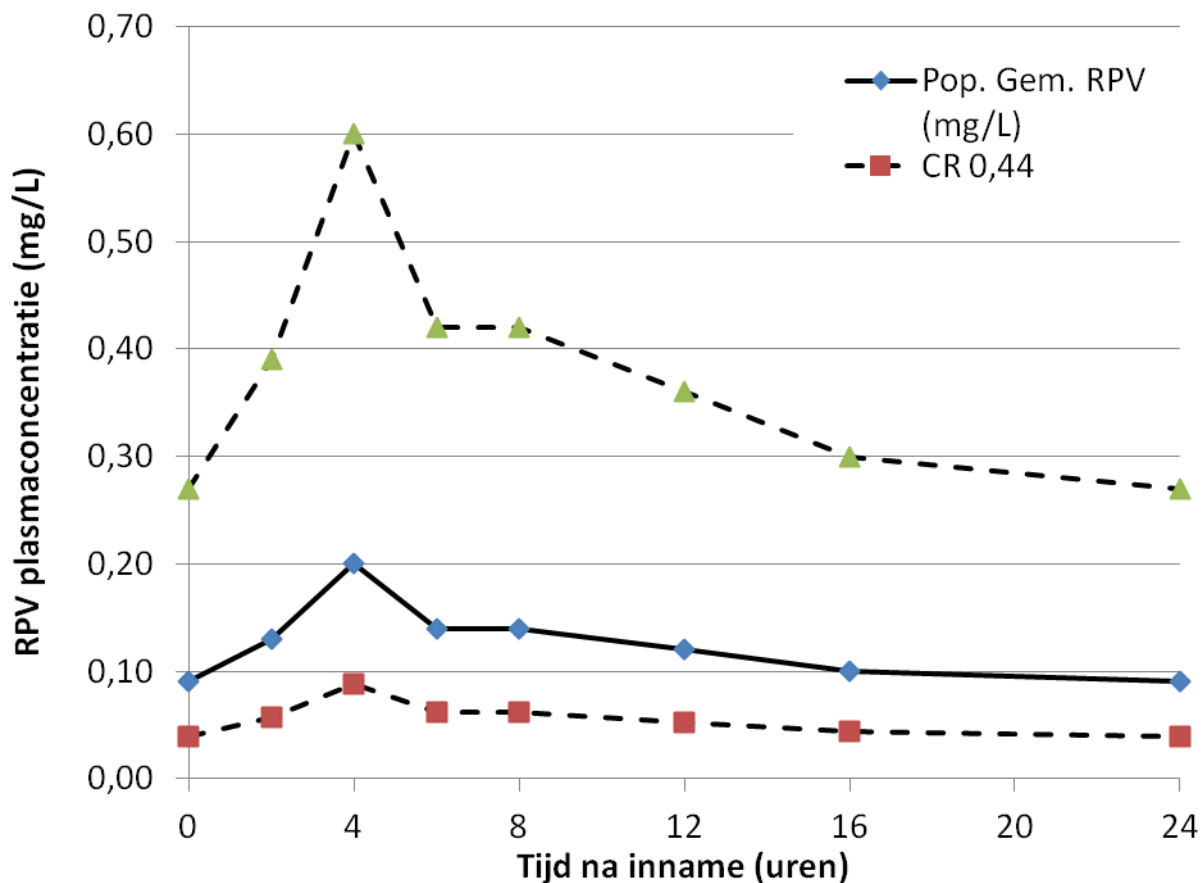
5. Populatiecurves/therapeutische range

- De populatiecurve van 1 dd 25mg oraal is afgeleid van het onderzoek van Kakuda et al. [7]. Hieruit blijkt een plateau op te treden ca 12 uur na inname waarin de spiegel nauwelijks daalt tot aan de volgende dosis (24 uur). Bij inname van rilpivirine bij het avondeten zal de bloedafname i.h.a. in deze plateau fase vallen: t=12-24 uur na inname; rilpivirine spiegel ca. 0,10 mg/L.

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

Tijd (h)	Pop. Gem. RPV (mg/L)	CR 0,44	CR 3,0
0	0,090	0,040	0,270
2	0,130	0,057	0,390
4	0,200	0,088	0,600
6	0,140	0,062	0,420
8	0,140	0,062	0,420
12	0,120	0,053	0,360
16	0,100	0,044	0,300
24	0,090	0,040	0,270



Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 17-01-2023

Bestand:

H:\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM
protocollen\TDM protocol
rilpivirine_update2023.doc

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

6. Zwangerschap en lactatie

- Het gebruik van rilpivirine tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden, vanwege significant lagere spiegels tijdens het 2^e en 3^e trimester. Bij 16 zwangeren (allen met onderdrukte viral load voor zwangerschap) werd tijdens het 3^e trimester en postpartum curves bepaald en de AUC_{0-24h} en C_{min} waren verlaagd met respectievelijk 45 en 49%. 4/16 (25%) hadden C_{min} <0,040 mg/L^[8]
- Een vergelijkbare studie vond eveneens lagere spiegels, met bij 8 vrouwen meetbare viral loads in 2^e (n=3) en 3^e (n=5) trimester met mediane plasma concentraties van 0,029 mg/L versus 0,063 mg/L bij de vrouwen met onderdrukte viral load^[9].
- Rilpivirine passeert de placenta; navelstreng:maternaal bloed concentratie ratio was 0,50 (range 0,35-0,81)^[8]
- Er is nog weinig data over long-acting rilpivirine/cabotegravir in de zwangerschap en wordt derhalve niet aangeraden. 25 vrouwen in de LATTE-2, ATLAS-2M, ATLAS en FLAIR trials raakten zwanger onder oraal/IM rilpivirine/cabotegravir. Bij allen is geswitched, waardoor er alleen data is over washout-concentraties. Bij 10 van deze vrouwen is een levend kind geboren, bij 8 was er sprake van een electieve en bij 6 spontane abortus, 1 EUG en bij 1 geen data. Bij 7/10 met levend geboren kindje waren concentraties bekend, maar lastig te interpreteren door inductie/inhibitie metabolisatie door nieuw gestarte ART. Concentraties (veelal in 1^e trimester gemeten door vroege opsporing zwangerschappen in deze trials) vergelijkbaar met niet-zwangeren^[10].
- Rilpivirine 25mg 1dd leidde tot melk/plasma concentratie ratio van 1,08 en mediane concentratie van 123 ng/ml (107-140). De hiermee berekende blootstelling van het kind (infant daily dose) is 0,02mg/kg^[11]

Informatieblad

TDM protocol rilpivirine (oraal/long-acting injectie)

Referenties

1. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. **Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial.** *Lancet* 2011; 378(9787):229-237.
2. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. **Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial.** *Lancet* 2011; 378(9787):238-246.
3. Neant N, Solas C, Bouazza N, Le MP, Yazdanpanah Y, Dhiver C, et al. **Concentration-response model of rilpivirine in a cohort of HIV-1-infected naive and pre-treated patients.** *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2019; 74(7):1992-2002.
4. Neant N, Le MP, Bouazza N, Gattacceca F, Yazdanpanah Y, Dhiver C, et al. **Usefulness of therapeutic drug monitoring of rilpivirine and its relationship with virologic response and resistance in a cohort of naive and pretreated HIV-infected patients.** *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86(12):2404-2413.
5. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Quercia R, Patel P, et al. **Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis.** *AIDS* 2021; 35(9):1333-1342.
6. Thoueille P, Alves Saldanha S, Schaller F, Munting A, Cavassini M, Braun D, et al. **Real-Life Therapeutic Concentration Monitoring of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine: Preliminary Results of an Ongoing Prospective Observational Study in Switzerland.** *Pharmaceutics* 2022; 14(8).
7. Kakuda TN, Leopold L, Nijs S, Vandevoorde A, Crauwels H, Bertelsen K, et al. **Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir in healthy volunteers: a randomised, two-way crossover trial.** *13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Barcelona, April 16-18, 2012 (abstract O-18)* 2012.
8. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Gingelmaier A, Lambert J, van der Ende M, et al. **Lowered rilpivirine exposure during third trimester of pregnancy in HIV-1-positive women.** *Clinical Infectious Diseases* 2017.
9. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. **Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women.** *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* 2016; 72(3):289-296.
10. Patel P, Ford SL, Baker M, Meyer C, Garside L, D'Amico R, et al. **Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials.** *HIV medicine* 2022.
11. Aebi-Popp K, Kahlert CR, Crisinel PA, Decosterd L, Saldanha SA, Hoesli I, et al. **Transfer of antiretroviral drugs into breastmilk: a prospective study from the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022.

Beheerder: Stafmedewerker
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

Apotheek Radboudumc

Versiedatum: 17-01-2023

Bestand:

H:\Vakgroep\Onderzoek\HIV\TDM
protocollen\TDM protocol
rilpivirine_update2023.doc

Pagina: 6/6