

PERINATALITE ET INFECTION PAR LE VIH
7^{ème} journée de la maternité Port-Royal et de la FHU Préma

Traitement injectable et femmes en âge de procréer : le point de vue du pharmacologue



Dr Gilles PEYTAVIN PharmD PhD
CHU X Bichat-CI Bernard
Paris - France

Déclaration Publique d'intérêts pour 2023

L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, MSD et ViiV Healthcare.

Gilles PEYTAVIN

Définitions des traitements antirétroviraux « *Long Acting* »

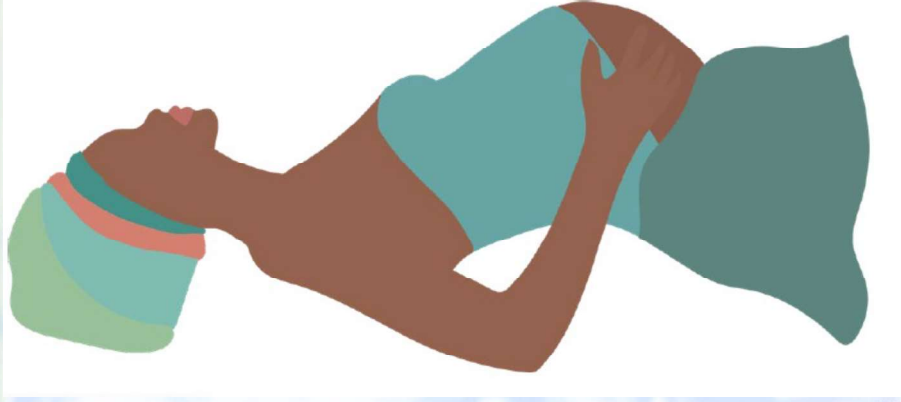
Le terme de « **Long Acting** » est communément attribué aux administrations d'antirétroviraux permettant **un intervalle entre 2 doses** supérieur à 1 semaine pour la voie orale, **supérieur à 1 mois pour la voie parentérale et supérieur à 6 mois pour les dispositifs implantables.**

A single product or approach will not stop the pandemic...

HIV
An Unmet Need
Adolescent girls and young women in low-and middle-income countries, especially in sub-Saharan Africa remain **disproportionately affected**



Données PK des nouveaux ARV pendant la grossesse et l'allaitement maternel



Lenacapavir

Islatravir
MK-8527

?

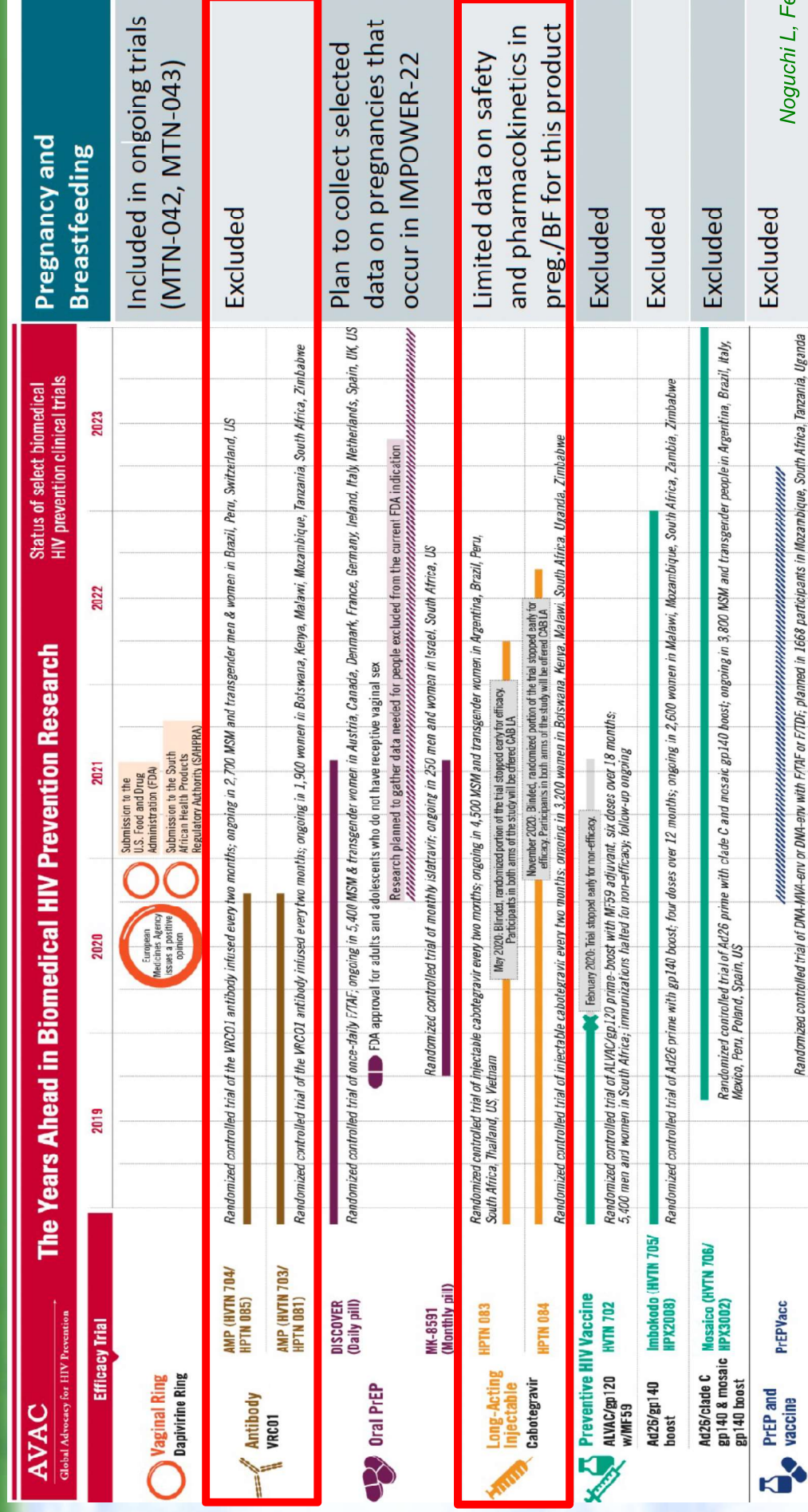
CAB + (RPV) LAI

Ibalizumab
TAB & ZAB
N6LS

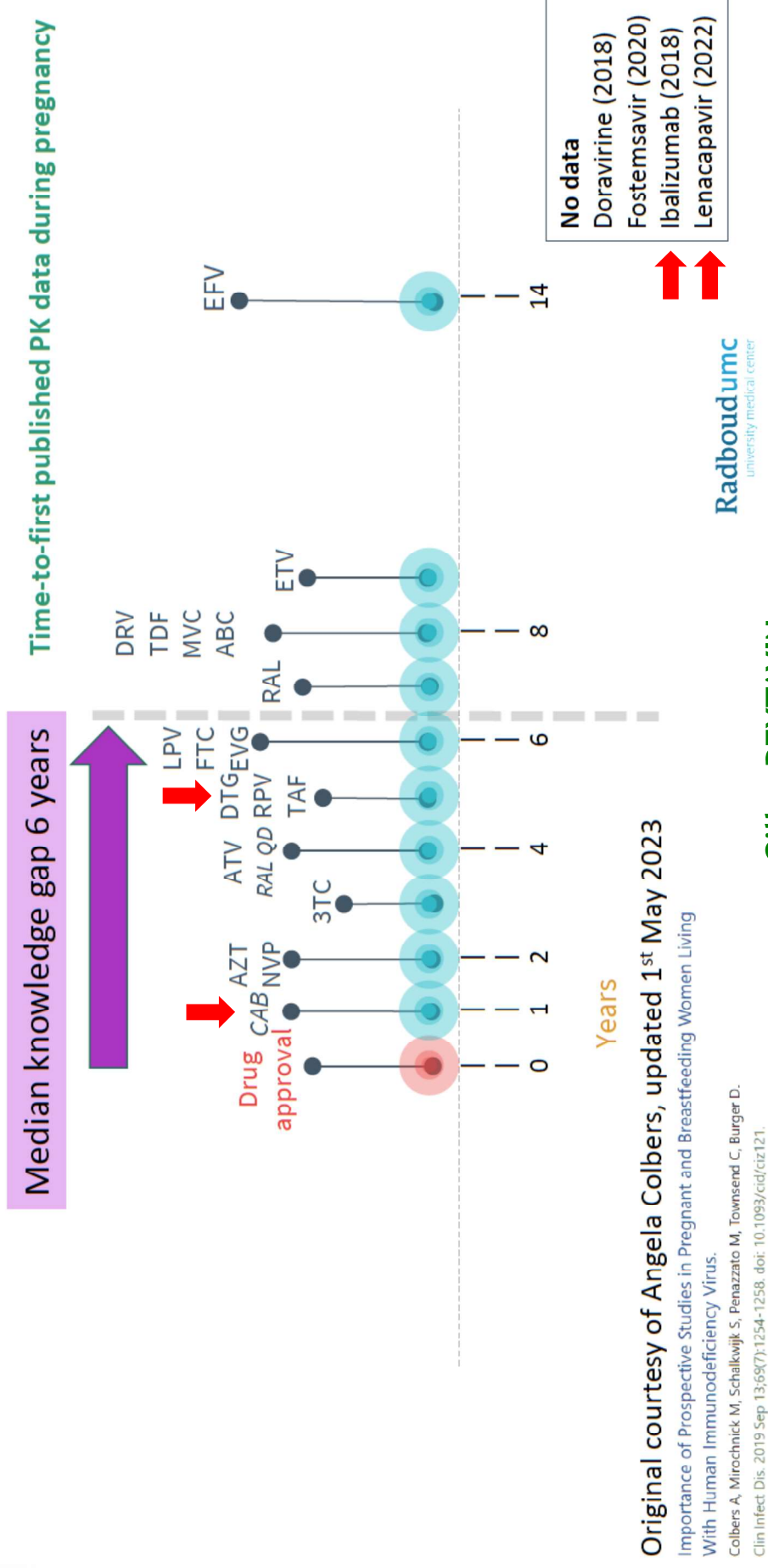


Gilles PEYTAVIN

HIV prevention options during pregnancy and breastfeeding – what's in the pipeline?



Délais entre AMM des ARV et données PK grossesse

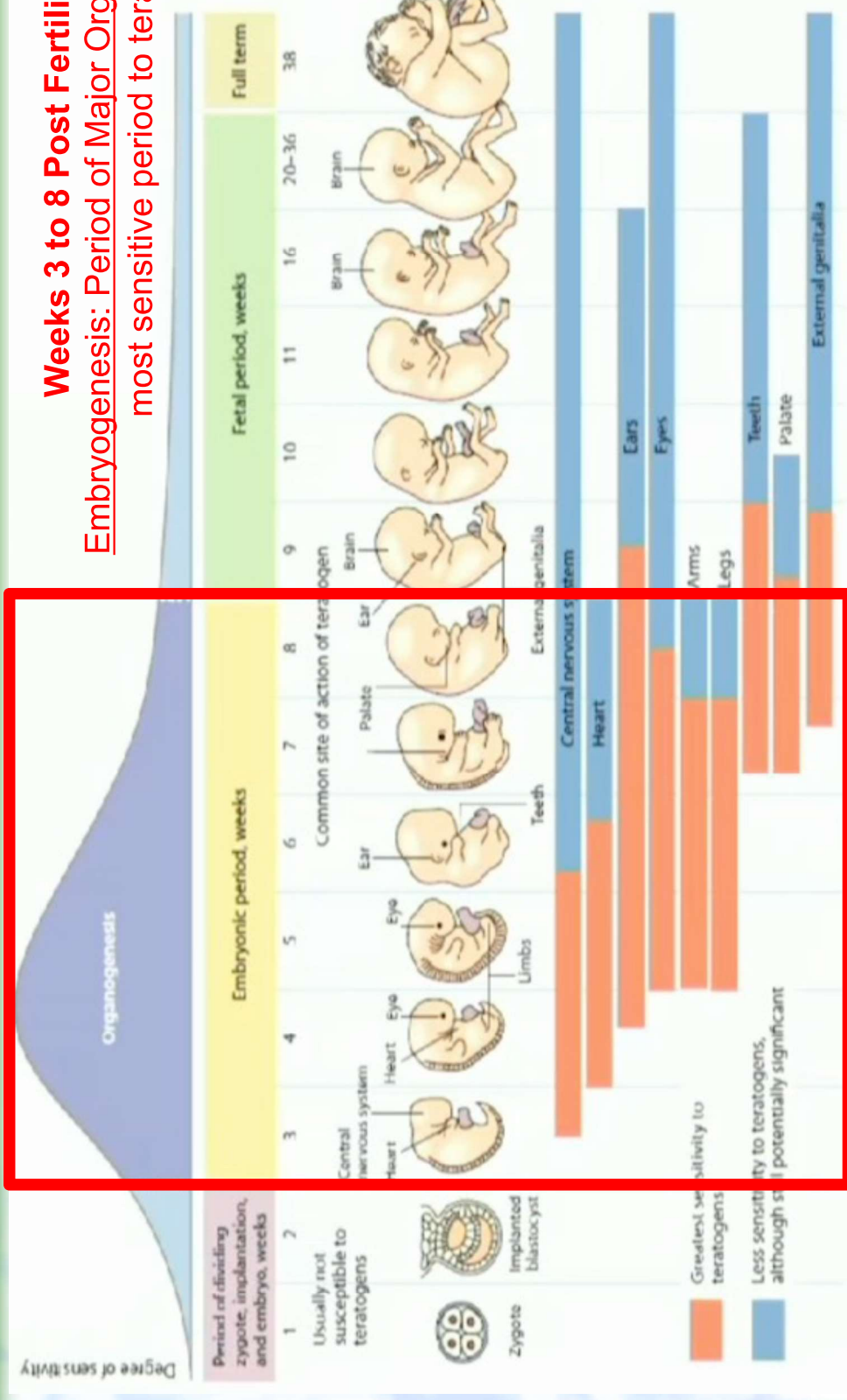


Gilles PEYTAVIN

PK des ARV LAI et risque foetal

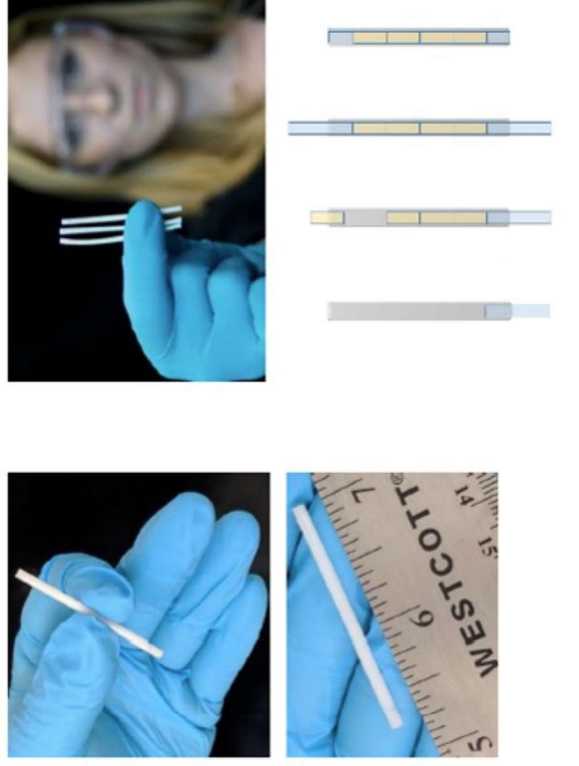
Weeks 3 to 8 Post Fertilization

Embryogenesis: Period of Major Organ Development
most sensitive period to teratogens

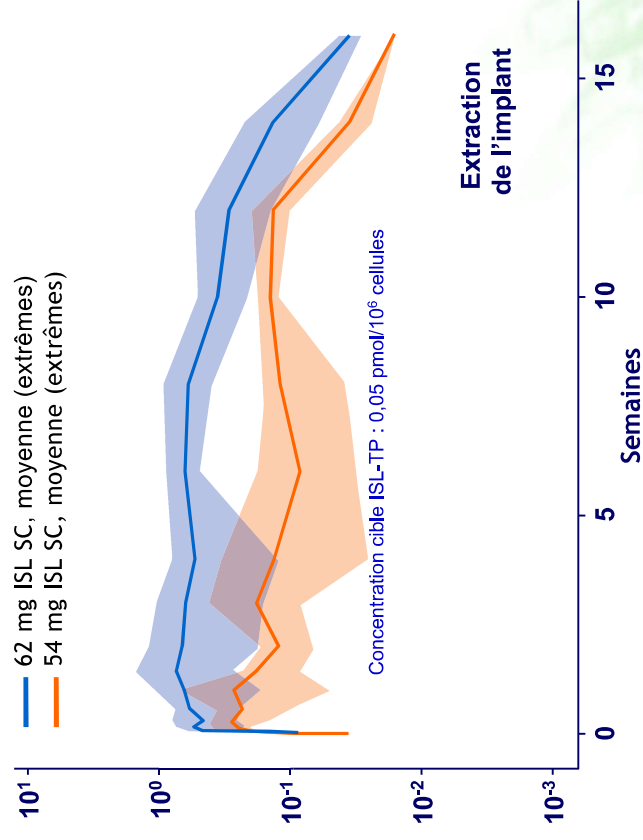


PrEP annuelle avec des implants sc d'Islatravir

Implants sous-cutanés



Profils PK intracellulaires d'ISL-TP (pmol/10⁶ PBMC)



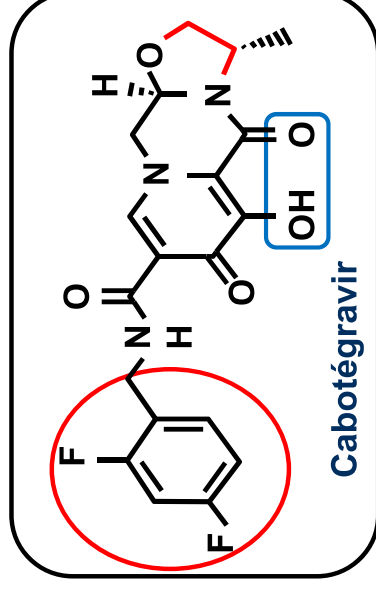
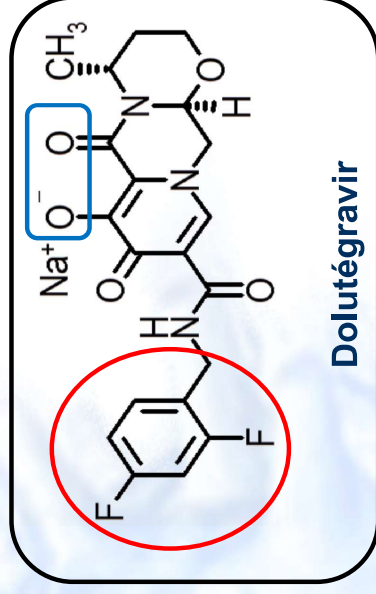
- **Conclusions**

- **Implant d'ISL dosé à 56 mg protège la plupart des sujets > 52 semaines**
- Concentrations intracellulaires > seuil cible d'ISL-TP pendant 12 semaines pour les 3 doses testées
- Bonne tolérance (aucun EI grave ni arrêt de traitement, effets locaux indépendants de la dose d'ISL)

Gilles PEYTAVIN

Matthews R, CROI 2021, Abs. 88

Structures chimiques développées des anti-intégrases : parenté structurale entre DTG et CAB



CAB is an analog of DTG, and as such has properties in common with it. CAB and DTG differ by a single carbon atom. The molecular formulas are $C_{20}H_{19}F_2N_3O_5$ for DTG and $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ for CAB. The molecular weights are 419.38 and 405.36 g/mol, respectively

McPherson TD, Expert Opinion on Investigational Drugs 2018

Poche de
l'intégrase

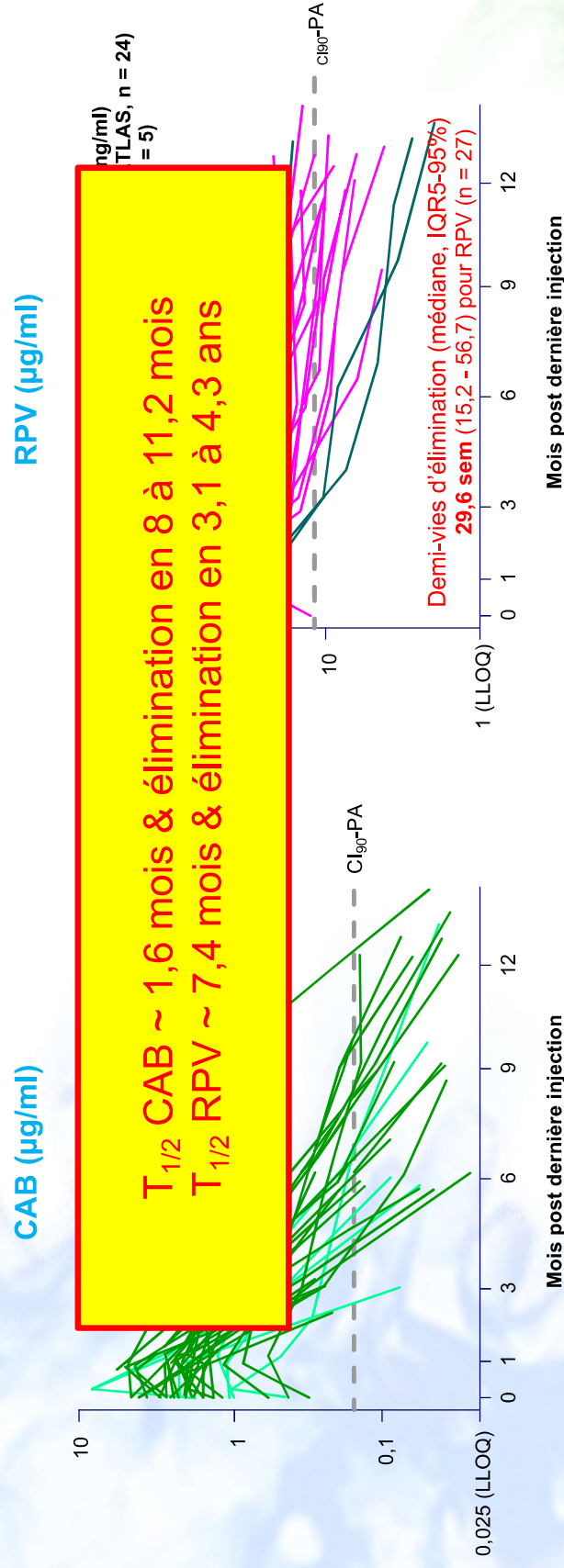
Ions Mg^{++}

Gilles PEYTAVIN

Serrao E et al. Retrovirology. 2009; modified

Cinétique d'élimination de CAB et RPV après interruption dans les essais LATTE-2 et ATLAS

Profils PK plasma individuels de CAB & RPV après interruption de CARLA



Cl₉₀-PA : Cl₉₀ ajustée sur la fixation protéique

Gilles PEYTAVIN

Pregnancy outcomes and PK in pregnant women living with HIV exposed to LA CAB & RPV in clinical trials (1)

Abstract

Background: Limited data exist on pregnant women living with HIV exposed to cabotegravir + rilpivirine (CAB + RPV). Outcomes in pregnant participants exposed to CAB + RPV, and pharmacokinetic washout data in those exposed to CAB + RPV long-acting (LA) with live births, are presented.

Methods: Women exposed to one or more doses of CAB + RPV (oral/LA) from ViiV Healthcare-sponsored phase 2b/3/3b clinical trials and the compassionate use programme who became pregnant were included. Upon pregnancy in the trial programme, CAB + RPV was discontinued, an alternative antiretroviral regimen was initiated, and quarterly pharmacokinetic sampling for 52 weeks post-last injection was obtained. CAB + RPV continuation or alternative antiretroviral regimen initiation was decided by pregnant compassionate use programme participants and their treating physicians.

Results: As of 31 March 2021, 25 pregnancies following CAB + RPV exposure at conception were reported (five oral, 20 LA), including four who conceived during pharmacokinetic washout following treatment discontinuation. There were eight elective abortions, six miscarriages (five in first trimester), one ectopic pregnancy, and 10 live births (one oral, nine LA), including one infant born with congenital ptosis. Among participants exposed to CAB + RPV LA at conception with live births, plasma CAB and RPV washout concentrations during pregnancy were within the range of those observed in non-pregnant women.

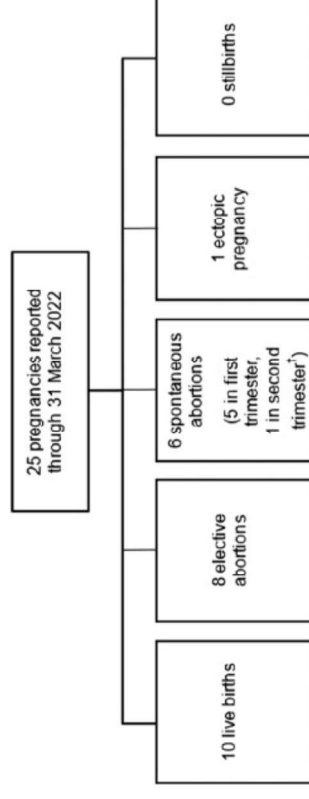


FIGURE 1 Summary of pregnancy outcomes with cabotegravir + rilpivirine exposure through 31 March 2021 across phase 2b/3/3b ViiV Healthcare-sponsored clinical trials and within the compassionate use programme. *Of the 25 pregnancies, 22 were first pregnancies and three were second pregnancies during the trial period. †Reported by investigator as spontaneous abortion at 23 weeks gestational age with intrauterine growth restriction in a mother with multiple comorbidities

TABLE 1 Participant demographics

Characteristic	Participants with a live birth outcome (n = 8)	Participants with non-live birth outcomes (n = 12)	Participants with a non-live and a live birth outcome (n = 2)	Total (n = 22)
Age at conception, median (range) years	34 (26–42)	36 (26–45)	22 (21–22)	33 (21–45)
≥30 years, n (%) ^a	6 (75)	9 (75)	0	15 (68)
Baseline BMI, median (IQR) kg/m ²	21.8 (15.3–34.8)	27.5 (19.4–39.1)	32.5 (25.0–40.0)	27.1 (15.3–40.0)
≥30 kg/m ² , n (%)	3 (38)	5 (42)	1 (50)	9 (41)
Time on ART, median (range) years ^b	0.42 (0–6.33)	3.29 (0.42–10.67)	0 (0)	2.25 (0–10.67)
Time on CAB + RPV (oral and/or LA) at conception, median (range) weeks ^c	92 (<1–210)	35 (1–195)	35 (3–35)	47 (<1–210)
Viral load at/near conception, copies/ml ^b	<50	<50	<40	<50

Gilles PEYTAVIN

Patel P et al, HIV Med, 2023

Pregnancy outcomes and PK in pregnant women living with HIV exposed to LA CAB & RPV in clinical trials (2)

Participant 3
Alternative Oral
ART during
Pregnancy
DRV/r + TDF/FTC

Participant 5
Alternative Oral
ART during
Pregnancy
EFV/TDF/FTC

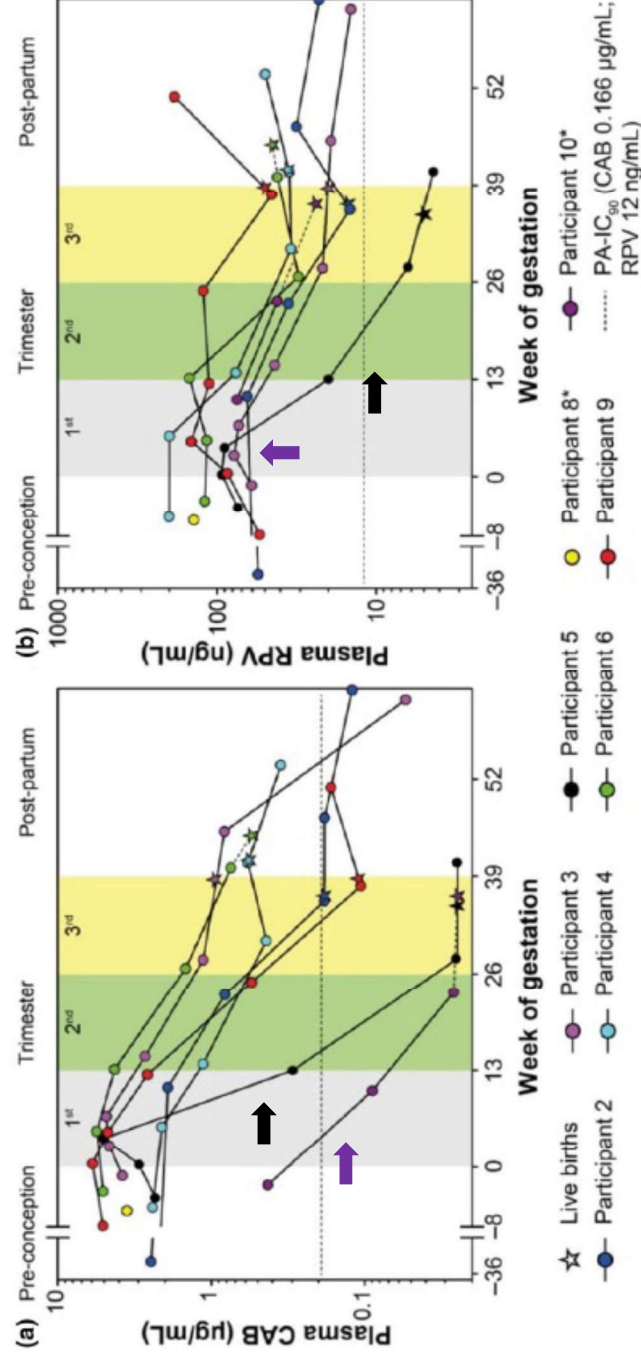


FIGURE 2 CAB and RPV pharmacokinetic profiles from pre-conception and through pregnancy (during pharmacokinetic washout after CAB + RPV LA discontinuation, and during the postpartum period). *Pregnancy detected during long-term follow-up. CAB + RPV long-acting discontinued 28 weeks prior to last menstrual period (participant 10; received CAB + RPV [including oral and long-acting dosing] for 210 weeks) and 10 weeks prior to last menstrual period (participant 8; received CAB + RPV [including oral and long-acting dosing] for 96 weeks). CAB, cabotegravir; LA, long-acting; PA-IC₉₀, protein binding-adjusted 90% inhibitory concentration; RPV, rilpivirine.

Gilles PEYTAVIN

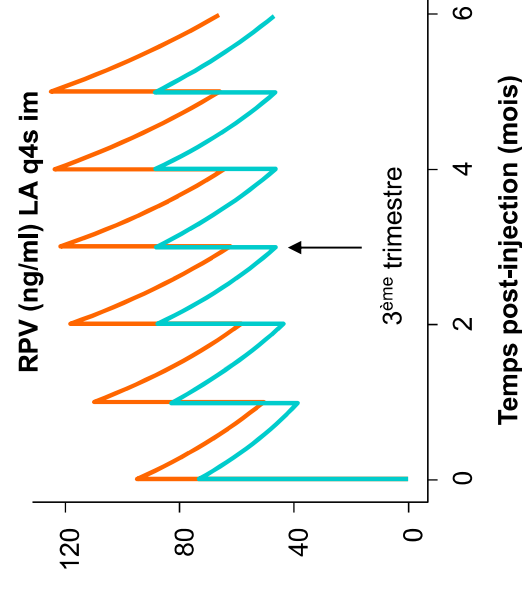
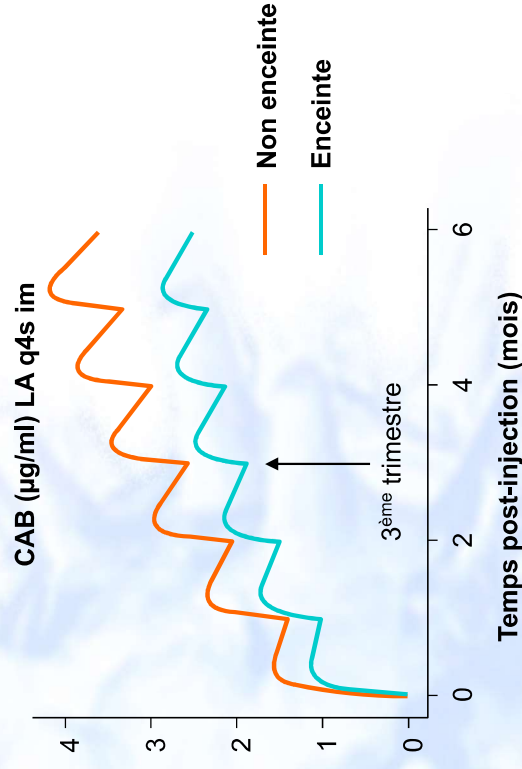
Patel P et al, HIV Med, 2023

Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (1)

- **Objectif** : développer un modèle PBPK (Physiologically-Based Pharmacokinetic) pour prédire la PK plasmatique de CAB et RPV LA im au cours de la grossesse
- **Méthode**
 - Modèle PBPK implémenté à partir des données publiées chez des sujets non prégnants pour CAB et RPV (vo et im) (*Rajoli RKR et al, J Infect Dis 2019 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014 ; Foca M, Pediatr Infect Dis J. 2016 ; Spreen W, J Acquir Immune Defic Syndr 2014*)
 - Les paramètres reflétant les modifications anatomiques, physiologiques et métaboliques de la grossesse, connus comme facteurs d'influence de la PK, sont ensuite appliqués au modèle PBPK développé
 - L'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 par la progestérone est aussi incluse dans le modèle PBPK
 - Dans le modèle PBPK construit, les 3 1^{ères} doses sont injectées pdt le 2^{ème} trimestre et les 3 dernières doses sont injectées pdt le 3^{ème} trimestre font partie des hypothèses
- **Résultats**
 - Sur la base des simulations, les $C_{\min}$ plasma après la 1^{ère} im (dose de charge) sont 29,5 % et 23,0 % plus faibles pdt la grossesse pour CAB et RPV et les $C_{\min}$ plasma après la 6^{ème} im sont 31,1 % et 29,2 % plus faibles pdt la grossesse pour CAB et RPV

Modèle PBPK de CAB et RPV LA im pdt la grossesse (2)

Comparaison des profils PK plasma simulés et observés chez les femmes non prégnantes



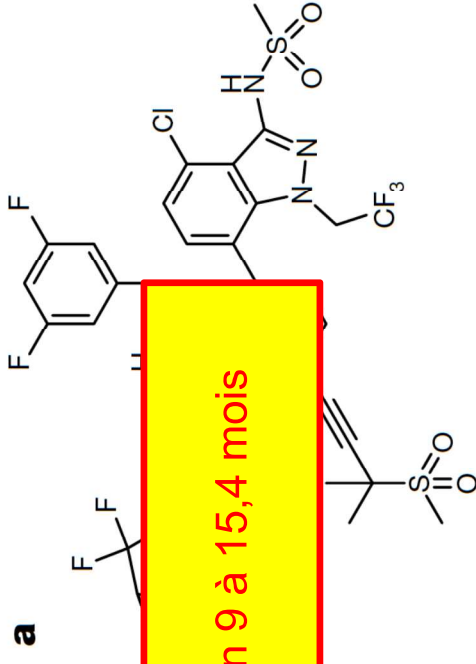
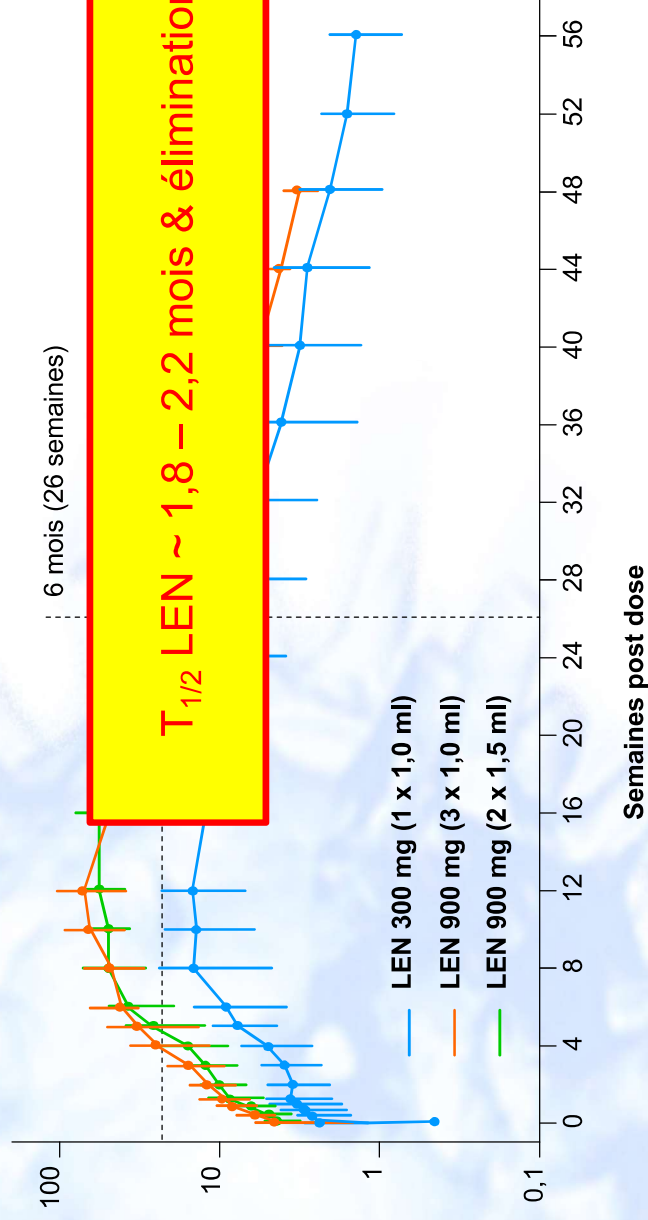
- **Conclusions**

- Les réductions d'expositions plasmatiques de CAB et RPV sont probablement liées à l'induction de l'UGT1A1 et du CYP3A4 aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres
- Les auteurs concluent à la nécessité de conduire des études cliniques pour enrichir les données PK aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de grossesse
- Cette attitude est bcp plus prudente que celle d'Atoyebi SA et al, CROI 2022 Abs 686 qui concluait à l'influence minimale de la grossesse sur la PK de CAB après CAB LA im sur la base de données PBPK

Gilles PEYTAVIN

Schéma d'administration biannuelle de lenacapavir sc

Profils PK plasma de LEN (ng/ml) selon la dose unique SC administrée (moyenne, ET)



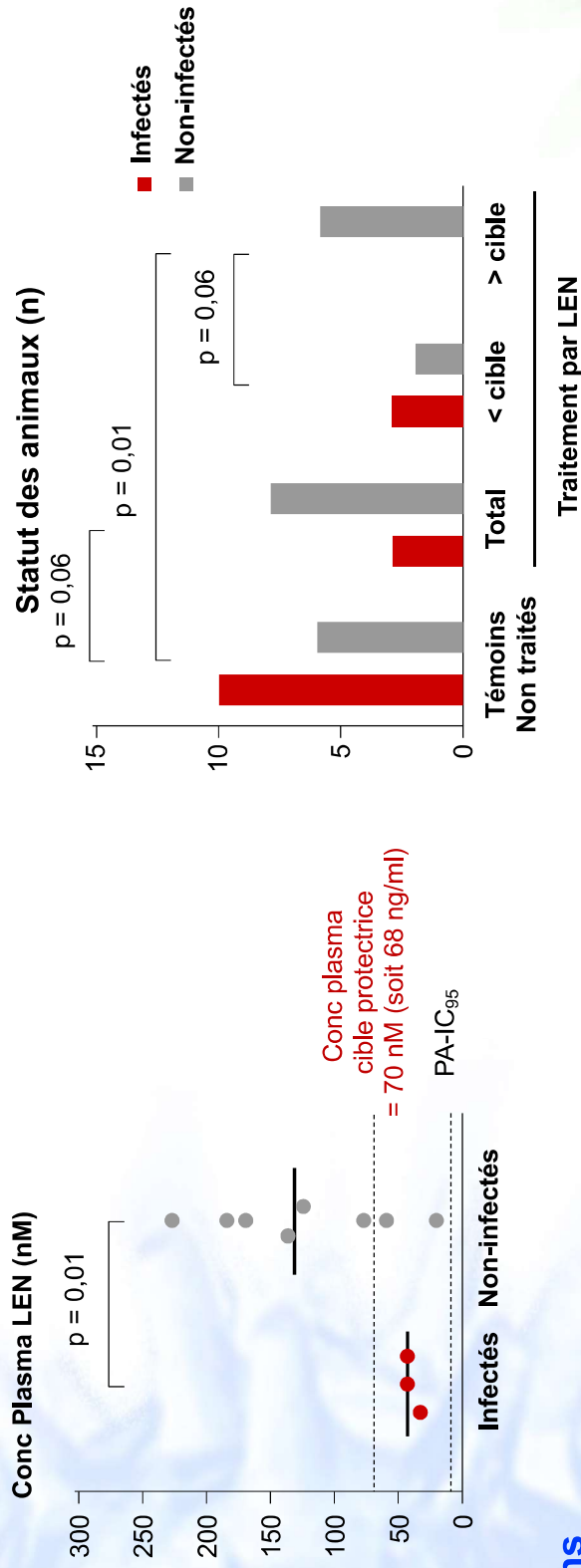
GS-6207

Gilles PEYTAVIN

Begley R, WAIDS 2020, Abs. PEB0265

LEN sc en PrEP du SHIV chez le macaque

Statut des animaux en fonction des concentrations plasmatiques de LEN au moment de l'inoculation du SHIV



- **Conclusions**

- Compte tenu de la correction de sensibilité SHIV/VIH de LEN à apporter, la C_{min} plasma efficace de LEN dans le modèle macaque est de 70 nM (soit environ $4,4 \times 16 \text{ nM} = C_{min}$ de LEN cible chez l'homme)
- Pour les animaux pour lesquels les expositions plasmatiques de LEN sont adéquates, la PrEP était complète et supérieure au groupe d'animaux non traités
- Ces résultats sont en cours d'évaluation dans 2 études de Phase 3 **PURPOSE 1 (NCT04994509)** et **PURPOSE 2 (NCT04925752)**

Gilles PEYTAVIN

Bekerman E, CROI 2023, Abs. 992

Essai BANNER : PK/PD de N6LS chez des PWVIH naïfs

- **Rappels**

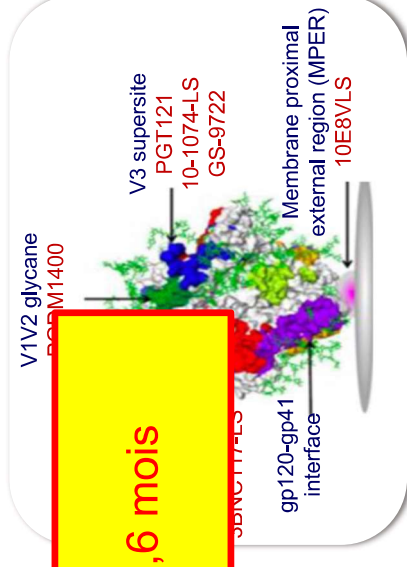
- **N6** est un Ac humanisé largement neutralisant (bNAbs) originaire d'un patient VIH+ depuis 21 ans, jamais traité par ARV
- **LS** correspond à la mutation M428L/N434S introduite sur l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde (région constante) pour allonger la demi-vie
- **N6LS** est un bNAbs au niveau de la chaîne lourde
- **N6LS** est plus efficace que N6 sur les virus virales sur un modèle de virus

$T_{1/2}$ N6LS ~ 1,6 mois & élimination en 8,3 à 11,6 mois

- **Etude PK et tolérance** où N6LS est combiné avec rHuPH20, une

- hyaluronidase humaine recombinante PH20 (*Wu R, CROI 2023, Abs. 499*)
- PK sériques de N6LS (5 mg/kg sc) comparables +/- rHuPH20, avec biodisponibilité de l'ordre de 50 à 65 %
- $T_{1/2}$ estimées de l'ordre de 36 – 46 js (- rHuPH20) et 42 – 57 js (+ rHuPH20)
- L'addition de rHuPH20 n'impacte pas l'activité neutralisante de N6LS sur des pseudovirus CNE59 (sous-type AE) et PVO.04 (sous-type B)
- Perspectives d'utiliser des doses et volumes plus élevés dans des indications de PrEP et traitement en auto-administration

Localisation des sites des bNAbs sur la gp120



Leone P, HIV Glasgow 2022, Abs. 034

Gilles PEYTAVIN

Edwards AY, EACS 2023, Abs. eP.A.099

Essai BANNER : PK/PD de N6LS chez des PVVIH naïfs

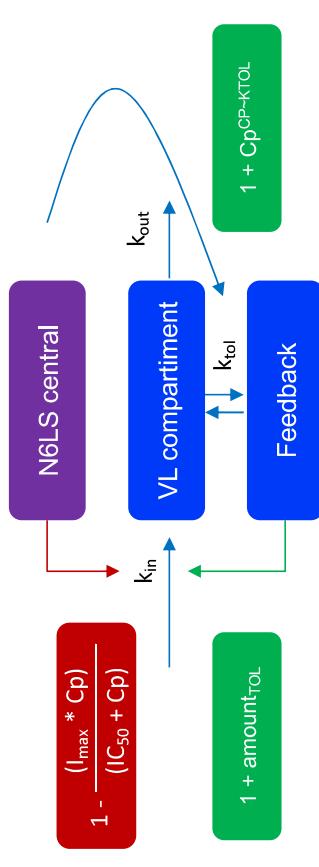
Résultats de l'analyse PKpop :

- PK de N6LS est bien décrite par un modèle à 2 compartiments avec une élimination linéaire et une absorption sc de 1^{er} ordre
- Clairance de N6LS 30 % plus rapide chez les PVVIH naïfs vs sujets sains, en relation avec une plus faible exposition PK de N6LS à la même dose
- Exposition plus élevée de N6LS combiné avec rHuPH20 sc grâce à une biodisponibilité majorée de 57 % en sc
- Impact minime de l'IMC sur la PK de N6LS

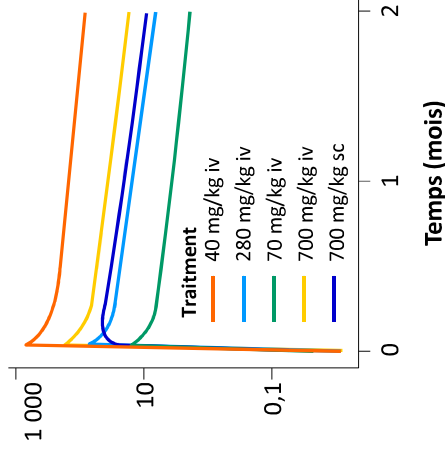
Résultats de l'analyse PK/PD :

- Changements dynamique de CV sont décrits de manière adéquate par un modèle PK/PD à réponse indirecte avec un effet inhibiteur E_{max}
- En administration unique, la baisse de CV s'observe pour toute les doses suivi d'un rebond rapide
- Le modèle développé prédit une concentration de N6LS de 96,3 µg/mL pour atteindre la moitié de l'effet maximal (cas des doses les plus fortes testées dans BANNER)
- Relation PK/PD est démontrée aussi bien pour N6LS administré par iv que sc
- Sensibilité virale à J0 de N6LS est un paramètre essentiel
- Ni la CV à J0 ni les CD4 ne sont prédictifs de l'effet antiviral observé

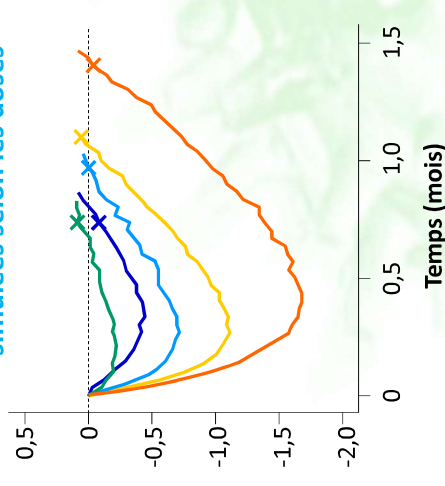
Schéma du modèle PK/PD



Profil PK médians (µg/ml) simulés de N6LS selon les doses



ΔCV médianes (log₁₀ c/ml) vs J0 simulées selon les doses

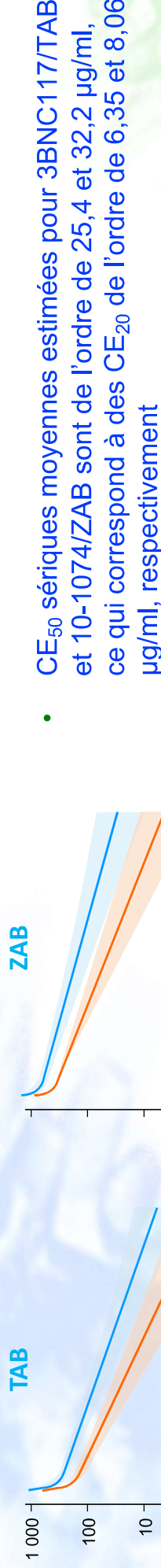
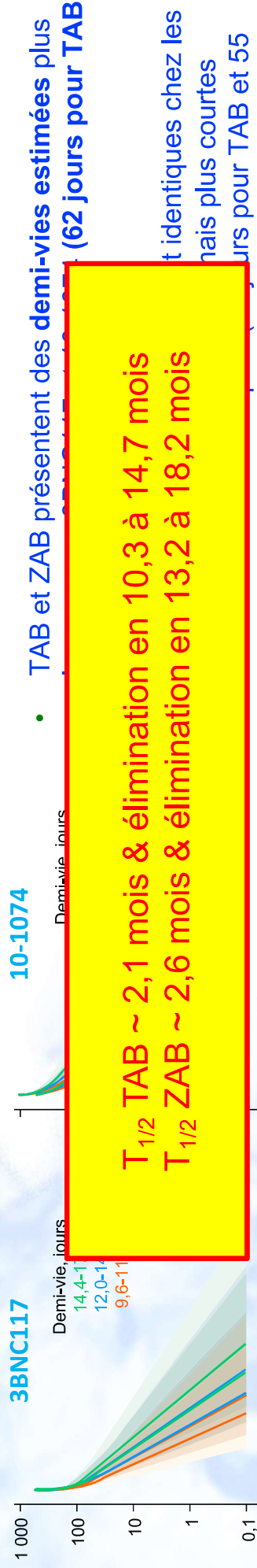


Gilles PEYTAVIN

Modèle PKPD de TAB (3BNC117-LS, teropavimab) et ZAB (10-1074-LS, zinlirvimab)

Prédictions selon le modèle PK des profils sériques ($\mu\text{g/ml}$)
comparés de 3BNC117 et TAB et 10-1074 et ZAB après 30 mg/kg iv)

— VIH négatifs — PVIH CV contrôlée — PVIH virémiques



Semaines

Gilles PEYTAVIN

Co-formulation Long Acting Injectable d'ARV et contraceptif (1)

- **Objectif** : étude PK et tolérance chez l'animal de plusieurs co-formulations galéniques injectables associant un ARV LA et un contraceptif pour la PrEP du VIH et la contraception
- **Méthode**
 - **Phase 1** (déjà publiée) : étude de faisabilité d'une co-formulation associant implants sc DTG LA + **MPA** (**acétate de médroxyprogesterone Depo Provera®**) ou **ENG** (**etonogestrel Nexplanon®**) sur des souris humanisées montrant une protection contre l'infection à VIH (*Benhabbour SR et al, Nat Comm 2019*)
 - **Phase 2** : version plus clinique de la phase 1 utilisant une association de CAB LA (actuelle formulation nanoparticules Aprelude®) + MPA ou ENG

Schéma de l'étude

- Etude de 90 jours sur des souris BALB/c femelles

- (6 souris/groupe)

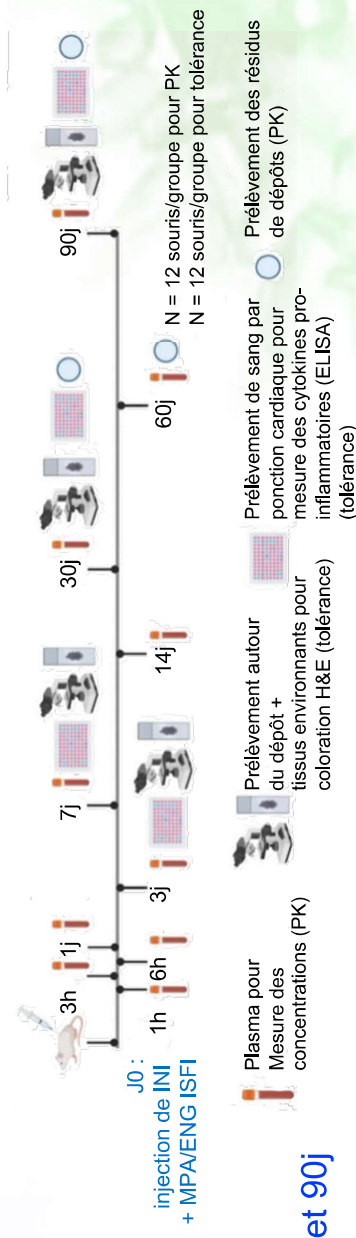
- Injection sc de 50 µl, implant de 50 µl

- 4 co-formulations testées :

- DTG LA (278 mg/kg) + MPA (70 mg/kg)
- DTG LA (278 mg/kg) + ENG (70 mg/kg)
- CAB LA (1 215 mg/kg) + MPA (76 mg/kg)
- CAB LA (1 215 mg/kg) + ENG (151 mg/kg)

- vs groupe témoin

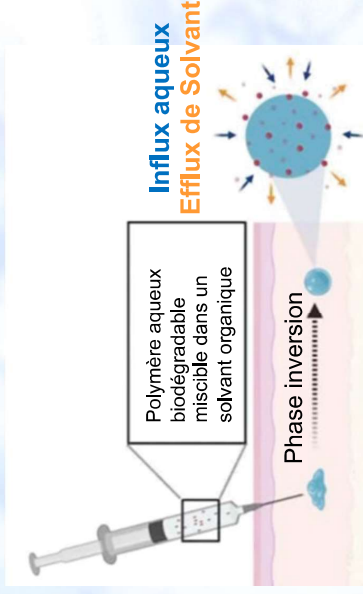
- Prélèvements à 1h, 3h, 1j, 3j, 7j, 14j, 30j, 60j et 90j



Gilles PEYTAVIN

Co-formulation Long Acting Injectable d'ARV et contraceptif (2)

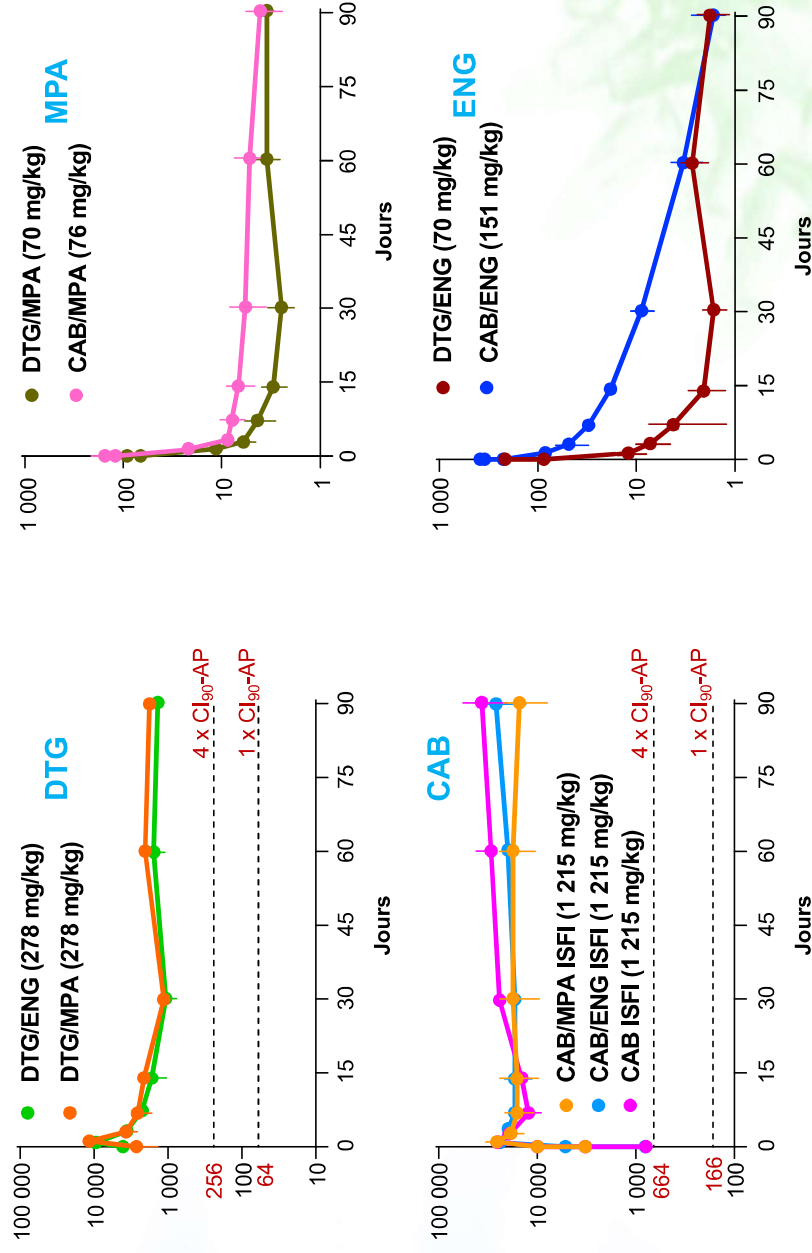
ISFI (*in situ forming implant*)
Injection sc, effet dépôt et libération
lente du principe actif



Mécanismes de libération du principe actif



Profils PK plasmatiques de DTG, CAB, MPA et ENG (ng/ml)



Gilles PEYTAVIN

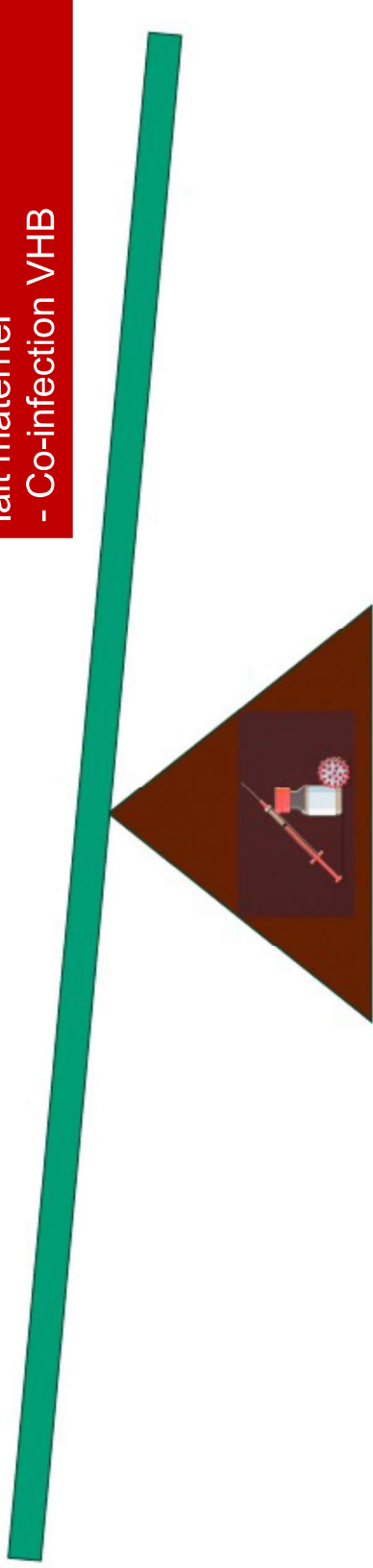
Bénéfice/risque des ARV LA au cours de la grossesse

Avantages :

- Idéal pour nausées et vomissements
- Meilleure observance thérapeutique y comprise en PP
- Confidentialité +++
- Réel bénéfice pdt cette période de vulnérabilité
- Association CAB/LEN active sur VIH1 & VIH2

Risques potentiels :

- Insuffisance des données de tolérance
- Baisse de l'exposition en fin de grossesse
- Transfert placentaire inconnu
- Absence de données de diffusion dans le lait maternel
- Co-infection VHB



Gilles PEYTAVIN

Conclusions

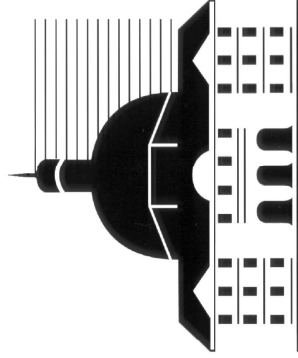
1. Stratégies PrEP ont favorisé l'utilisation des ARV LA en traitement
2. Candidats ARV de plusieurs classes thérapeutiques : INTI-implants, IC, bNabs et en association etc.)
3. $t_{1/2}$ ou durée d'action prolongées des ARV LA ➡ évaluation du risque fœtal +++
4. Etudes cliniques difficiles et informations retardées (paradoxe de disponibilité des galéniques orales pour CAB, RPV et LEN)
5. Prudence dans le choix du switch vers d'autres ARV lorsque grossesse est connue : interactions PK et sensibilité génotypique ?
6. Place des modèles « alternatifs » PBPK dans l'évaluation PK de la stratégie LA
7. Solution de la co-formulation systématique des ARV LA avec des contraceptifs ? Add on d'inducteur enzymatique ?

Gilles PEYTAVIN

Merci de votre attention !

TRAITEMENT INJECTABLE A LIBERATION PROLONGEE POUR LE VIH

Où en sommes nous en 2021?



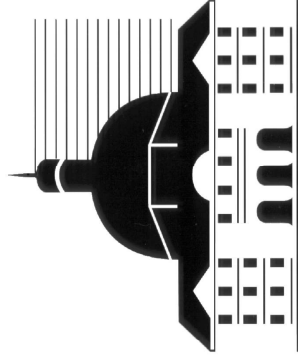
26 Novembre 2021

6^è Journée Périnatalité et VIH

Dr Roland Tubiana

TRAITEMENT INJECTABLE A LIBERATION PROLONGEE POUR

***LE VIH et femme en âge de procréer :
le point de vue de l'infectiologue 2 ans après..***



24 Novembre 2023

7è Journée Périnatalité et VIH

Dr Roland Tubiana

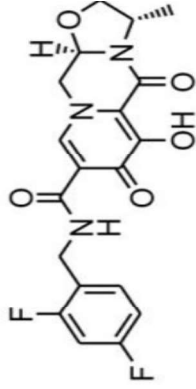
Quoi: INI+ INNTI formulation injectable à libération prolongée

• Cabotégravir (Vocabria)

- Cabotégravir injectable
- Cabotégravir oral (Vocabria®)

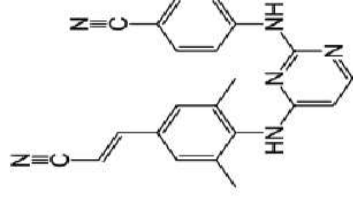
• Inhibiteur d'intégrase

- LA IM injection, 200 mg/mL:
- $t_{1/2} \approx 40$ jours



• Rilpivirine LA[®] (Rekambys[®])

- Inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse
- LA IM injection, 300 mg/mL,
 - $t_{1/2}$ Oral: 45 heures
 - $t_{1/2}$ Injectable: 90 jours



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

Medicines ▾

Human regulatory ▾

Veterinary regulatory ▾

Committees ▾

News & events ▾

Partners & networks ▾

About us ▾

First long-acting injectable antiretroviral therapy for HIV recommended for approval [↩ Share](#)

News 16/10/2020

AMM

Européenne le
17/12/2020

Pourquoi développer et promouvoir les molécules à longue durée d'action ?

- Amélioration de l'observance/Prévention des difficultés d'observance
Populations particulières
 - Pathologie psycho/ psychiatrique
 - Pathologie digestive et intolérance
 - Réanimation
 - Amélioration de la qualité de vie
 - Lassitude du traitement oral (pill fatigue)
 - Sentiment de libération
 - Amélioration de la confidentialité
 - Situations de promiscuité , de secret (cacher son traitement)
 - Lieu de privation de liberté
 - Utilisation dans le soin et en prévention (PREP)
-

Pour qui : Limites

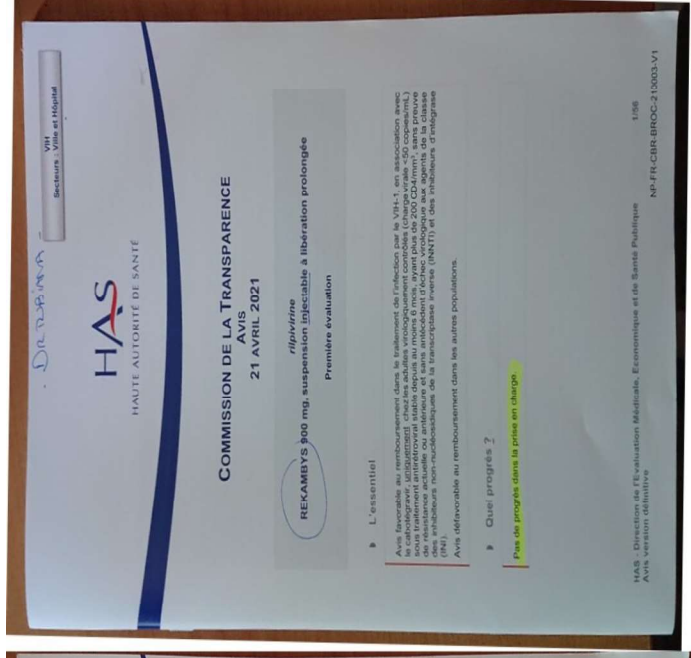
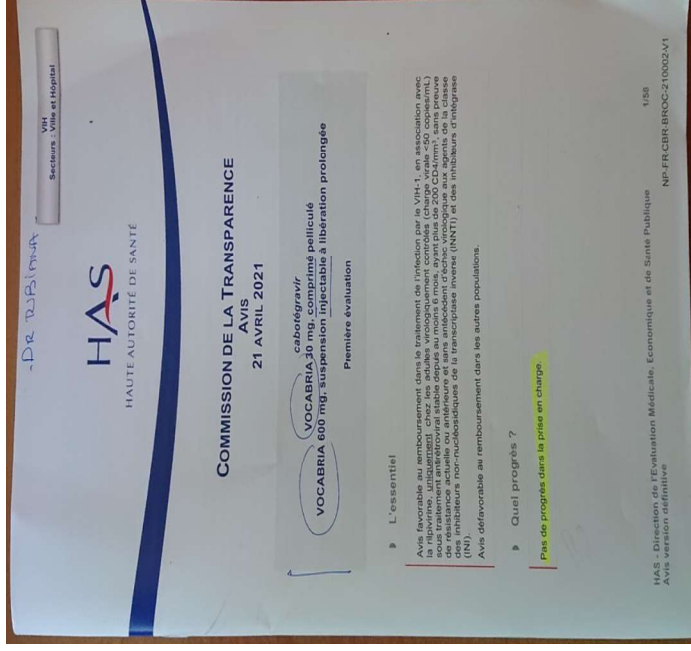
- VIH 2 (INNTI résistants naturellement)
- VHB (besoin de INTI et exclus des essais)
- Tuberculose (Interaction pour les deux produits avec rifampicine et rifabutine)
- **Grossesse (Pas de données cliniques)**
- **Allaitement**
- Obésité (Voir facteurs d'échec)
- Sous type VIH-1 A6/A1 (Voir facteurs d'échec)
- Patients sous anticonvulsivants (interactions)
- Antcdt d'échec ou résistance INNTI (accès au genotype?)
- Barrière génétique qd interruption ou manque une visite d' injections .. (Histoire thérapeutique complète)
- Chaîne du froid

. Prix : 900 +380 euros

. Prescription médicale restreinte par medecin VIH

. 3 premières injections à l'hôpital

Les RCP de Novembre 2021 laissent le choix d'initier le traitement avec ou sans la phase orale de 4 semaines !



Comment : contraintes

- Logistique à organiser
 - Injections par un professionnel de santé dans un lieu dédié .
 - Chaîne du froid (conserver entre 2 et 8°)
 - Utiliser les produits dans les 6h après sortie frigo
 - Les utiliser dans les 2h après reconstitution
 - Attendre qu'ils soient à température ambiante (15 mn)
 - Administration intra musculaire (muscle fessier) des deux produits en deux sites distinct (ventro ou dorso gluteal)
 - IMC pour la taille de l'aiguille (IM)
 - S'assurer de ne pas piquer dans un vaisseau sanguin ..
 - Surveillance post injections de 15 mn
-

Avantages , intérêt

- Pas d'ajustement si l rénale
- Pas d'ajustement suivant fonction hépatique
- Bon passage LCR
- Pas d'interaction avec les contraceptifs
- Se libérer des prises quotidiennes
- Passer le cap du pill fatigue
- Prévenir des difficultés d'observance prévisibles
- Aider à dépasser la stigmatisation

Inconvénients, limites

- Certainement beaucoup de candidats et peu d'élus à ce stade
- Le respect des dates d'injection nécessaire (+/7jours)
- La gestion des arrêts de traitement et de suivi (résistance)
- Les effets et contraintes des injections
- La gestion des effets indésirables ou événements aigus avec une formulation long Acting ++ (les ½ vie plasmatiques ne permettent pas de gérer en arrêtant le traitement) (TB, hépatites, interactions etc ..)
- Que faire en cas de grossesse (arrêt, dosages ...?)
- Pour les pays où la difficulté de prise d'ARV quotidienne est majeure , le traitement des patients naïfs doit être envisagé mais la logistique devra être travaillée .

Très peu de données Grossesse/ nouveau nés pour les traitements injectables retard

- cabo/rilpi, lenacapavir, bnABs...
- Traitement ARV
- Prévention : PREP, Allaitement ...
- Encore beaucoup de questions en pratique .



Article

Cabotegravir Exposure of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos Impacts on Neurodevelopment and Behavior

Daniela Zizioli ^{1,†}, Isabella Zanella ^{1,2,*}, Luca Mignani ¹, Melania Degli Antoni ^{3,4}, Francesco Castelli ^{3,4} and Eugenia Quiros-Roldan ^{3,4}

¹ Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia, 25123 Brescia, Italy

² Clinical Chemistry Laboratory, Cytogenetics and Molecular Genetics Section, Diagnostic Department, ASST Spedali Civili di Brescia, 25123 Brescia, Italy

³ Division of Infectious and Tropical Diseases, ASST Spedali Civili di Brescia, 25123 Brescia, Italy

⁴ Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, 25123 Brescia, Italy

* Correspondence: isabella.zanella@unibs.it

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: As most new medications, Cabotegravir (CAB) was recently approved as an antiretroviral treatment of HIV infection without in-depth safety information on in utero exposure. Although no developmental toxicity in rats and rabbits was reported, recent studies demonstrated that CAB decreases pluripotency of human embryonic stem cells. CAB exposure effects during development were assessed in zebrafish embryos by the Fish Embryo Toxicity test after exposure at subtherapeutic concentrations up to $25 \times$ the human C_{max} . Larvae behavior was assessed by the light–dark locomotion test. The expression of factors involved in neurogenesis was evaluated by whole-mount in situ hybridization. CAB did not cause gross morphological defects at low doses, although pericardial

edema, malformation of the heart, growth delay, and delayed hatching were observed at the highest concentrations. Decreased locomotion was observed even at the subtherapeutic dose, suggesting alterations of nervous system integrity. This hypothesis was supported by the observation of decreased expression of crucial factors involved in early neuronal differentiation in diencephalic and telencephalic dopaminergic areas, midbrain/hindbrain boundary, and craniofacial ganglia. These findings support CAB effects on neurogenesis in zebrafish embryos and suggest long-term follow-up of exposed infants to provide data on drug safety during pregnancy.



Citation: Zizioli, D.; Zanella, I.; Mignani, L.; Degli Antoni, M.; Castelli, F.; Quiros-Roldan, E.

Prevention, treatment and cure of HIV infection

Raphael J. Landovitz¹, Hyman Scott^{2,3} & Steven G. Deeks³  

- 161.000 enfants infectés par voie verticale
- 50% seulement traités
- **Intérêt des ARV long acting:**
- 1) Couvrir grossesse et allaitement (PREP, traitement)
- 2) PEP pour le nouveau né
- 3) simplification des schémas thérapeutiques
- **Mais** :Données tolérance, toxicité et PK insuffisantes ,
- **donc non recommandés dans le contexte Mère/Enfant**

Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial



Sinead Delany-Moretlwe, James P Hughes, Peter Bock, Samuel Gurrion Ourma, Portia Hunidzanira, Dishiki Kalonji, Noel Kayange, Joseph Makhiema, Patricia Mandima, Carrie Mathew, Elizabeth Spooner, Juliet Mpendo, Pamela Mukwekwerere, Nyaradzo Mgodi, Patricia Nahirya Ntege, Gonasagrie Nair, Clemensia Nakabiito, Harriet Nuwagaba-Binbonwaha, Ravindra Panchia, Nishanta Singh, Bekezela Siziba, Jennifer Farrior, Scott Rose, Peter L Anderson, Susan H Eshleman, Mark A Marzinko, Craig W Hendrix, Craig W Hendrix, Stephanie Beigel-Orme, Sybil Hosek, Elizabeth Tolley, Nirupama Sista, Adeola Adeyeye, James F Rooney, Alex Rinehart, William R Spreen, Kimberly Smith, Brett Hanscom, Myron S Cohen, Mina C Hosseinipour, on behalf of the HPTN 084 study group



- 20 centres et 7 pays d'Afrique Australe
- Prep /Femmes (Violence, stigma et pill fatigue) 18/45 ans à risque VIH et sans grossesse ou allaitement (contraception)
- Cabo 600mg ts les 2 mois VS teno/FTC quotidien (placebo)
- N= 3224 (1614vs 1610) et
- **40 infections incidentes : 4 sous cabo (0.2/100 PY) et 36 sous teno/FTC (1.85 /100PY)**
- **49 grossesses dont 29 sous cabo .. Dont 18 suivies (et 13/18 nés vivants sans anomalies congénitales)**
- **Donc un petit nombre qui ne permet pas de conclure à l'innocuité du cabo LA dans le contexte Mère/Enfant**

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials

Parul Patel¹ | Susan L. Ford² | Mark Baker³ | Claudia Meyer⁴ | Louise Garside⁵ | Ronald D'Amico¹ | Rodica Van Solingen-Ristea⁶ | Herta Crauwels⁶ | Joseph W. Polli¹ | Ciara Seal⁷ | Itziar Yagüe Muñoz⁴ | Shanker Thiagarajah⁴ | Eileen Birmingham⁸ | William R. Spreen¹ | Bryan Baugh⁸ | Jean van Wyk⁹ | Vani Vannappagari¹

- Grossesses sous cabo/rilpi IM dans les essais de firme
- Malgré les critères : **la reco est d'arrêter le traitement en cas de grossesse et da passer à un traitement alternatif**
- Surveillance PK 52 semaines après les dernières injections
- **25 grossesses avec exposition à cabo/rilpi à la conception (5 orale et 20 IM)**
- **- 8IVG, 6 FC (5 au premier trimestre) et 1GEU et 10 naissances vivant(e)s dont 1ptose palpébrale .**
- **Données PK (Cf G Peytavin)**
- **Encore un trop petit nombre pour conclure sur l'innocuité clinique !**

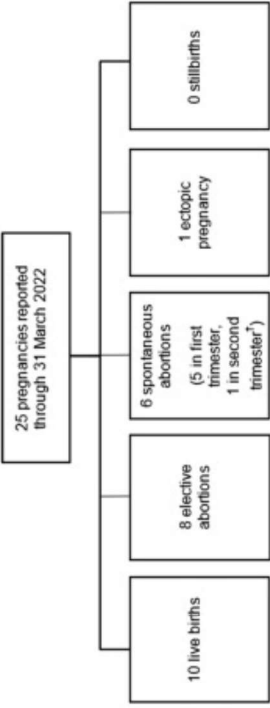
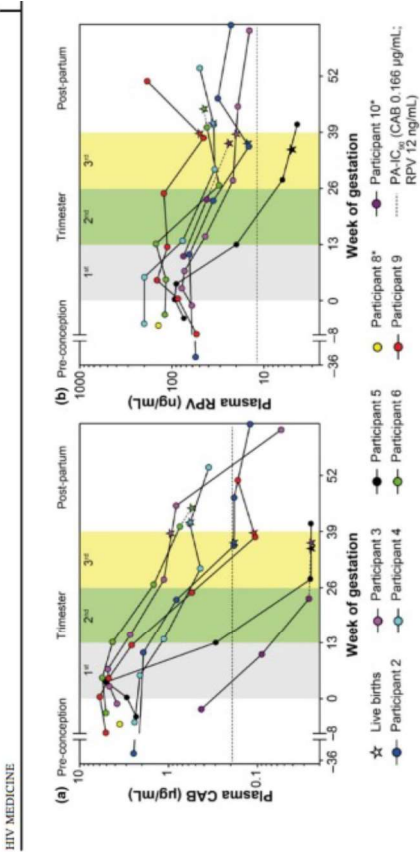


FIGURE 1 Summary of pregnancy outcomes with cabotegravir + rilpivirine exposure through 31 March 2021 across phase 2b/3/3b ViiV Healthcare-sponsored clinical trials and within the compassionate use programme. *Of the 25 pregnancies, 22 were first pregnancies and three were second pregnancies during the trial period. ¹Reported by investigator as spontaneous abortion at 23 weeks gestational age with intrauterine growth restriction in a mother with multiple comorbidities

TABLE 1 Participant demographics

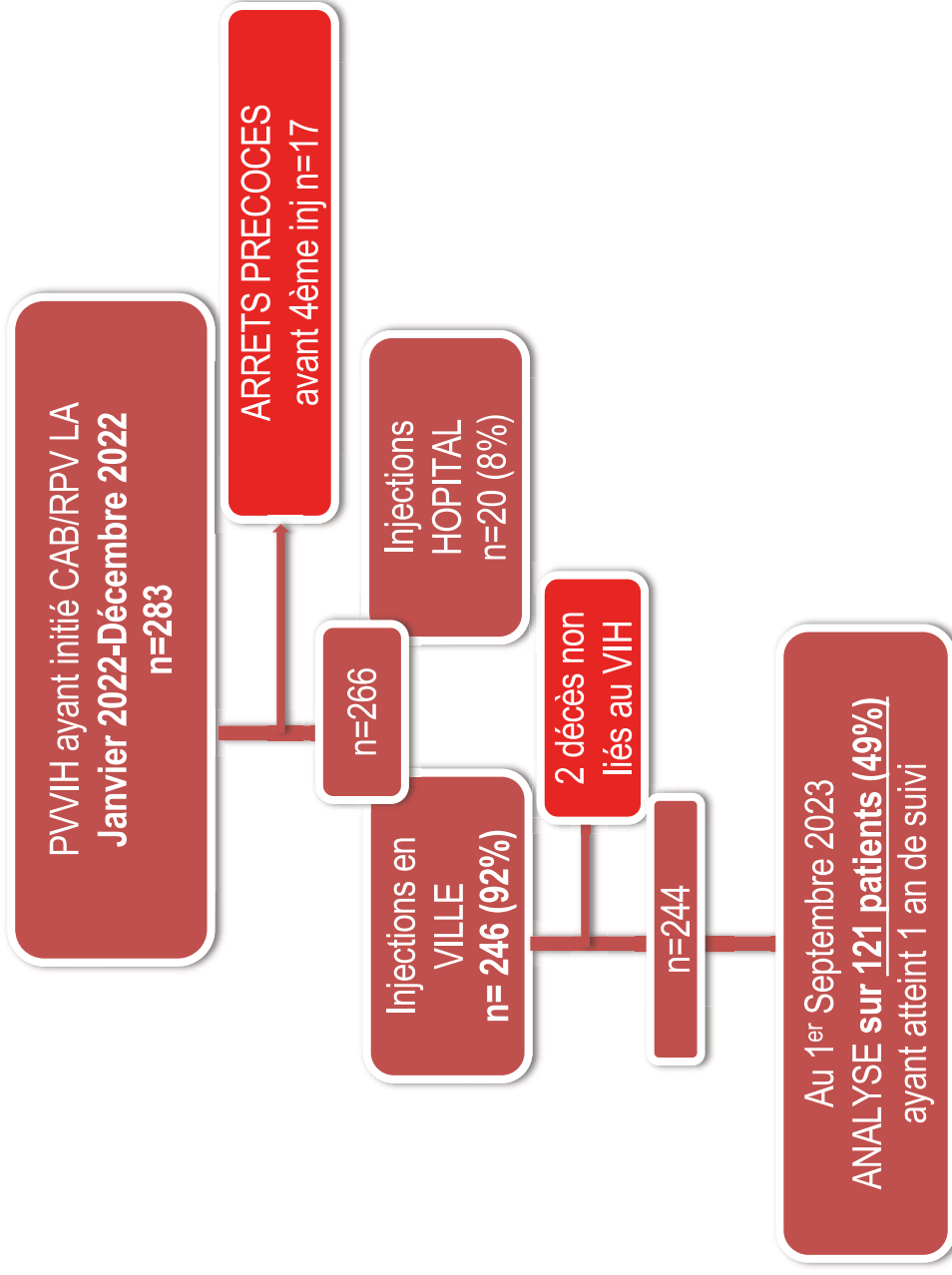
Characteristic	Participants with a live birth outcome (n = 8)	Participants with non-live birth outcomes (n = 12)	Participants with a non-live and a live birth outcome (n = 2)	Total (n = 22)
Age at conception, median (range) years	34 (26–42)	36 (26–45)	22 (21–22)	33 (21–45)
≥30 years, n (%) ^a	6 (75)	9 (75)	0	15 (68)
Baseline BMI, median (IQR) kg/m ²	21.8 (15.3–34.8)	27.5 (19.4–39.1)	32.5 (25.0–40.0)	27.1 (15.3–40.0)
≥30 kg/m ² , n (%)	3 (38)	5 (42)	1 (50)	9 (41)
Time on ART, median (range) years ^b	0.42 (0–6.33)	3.29 (0.42–10.67)	0 (0)	2.25 (0–10.67)
Time on CAB + RPV (oral and/or LA) at conception, median (range) weeks ^c	92 (<1–210)	35 (1–195)	35 (3–35)	47 (<1–210)
Viral load at/near conception, copies/ml ^b	<50	<50	<40	<50



Données de vie réelle de l'hôpital à la ville des PVVIH sous CABOTEGRAVIR (CAB) /RILPIVIRINE (RPV) longue durée d'action (LA)

S. Seang^{1,2}, C. Palacios^{2,3}, N. Valin^{2,4}, A. Gansou^{2,4}, A. Fayçal^{1,2}, B. Abdi¹, S. Lambert-Niclot⁴, L. Lenclume^{1,2}, R. Agher^{1,2}, M. Hamidi^{2,3},
A. Adda^{2,3}, M. Ohayon^{2,5}, D. Gosset^{2,5}, P. Passe Pajaud Coutrin¹, J-P Vincensini^{2,6}, C. Katlama^{1,2,7}, G. Pialoux^{2,3,7}, K. Lacombe^{2,4,7}, V.
Pourcher^{1,2,7}, M-A Valantin^{1,2}

1. CHU Pitié Salpêtrière, Paris, France, 2. COREVIH Ile de France -Centre 3. CHU Tenon, Paris, France, 4. CHU Saint Antoine, Paris, France, 5. Centre 190, Paris, France, 6. Maison Médicale
Chemin Vert, Paris, France 7. Sorbonne Université, Paris, France



RESULTAT

ANALYSE GLOBALE DES ARRETS

Au 1^{er} Sept 2023, parmi les 141 PVVIH ayant atteint 1 an de suivi,
27 patients ont arrêté CAB/RPV LA.

MOTIFS D'ARRET	Arrêt de CAB /RPV LA n=27	Durée CAB RPV LA	Suivi
Réplication virale * 2CV > 50cp/mL à 2s d'intervalles	7 (26%)	1 mois, 2 mois (2), 3 mois (2), 5 mois (2)	Arrêts précoces
Effets indésirables (n=11)	7 (26%)	2 mois, 3 mois, 5 mois (2), 6 mois, 7 mois, 10 mois	Arrêts précoces (3), H(2), Ville(2)
- Douleurs site injection	1 (3,5%)	1 mois	Arrêts précoces Hôpital
- Vertiges	1 (3,5%)	5 mois	Ville
- Stress	2 (7%)	8 mois, 10 mois	
- Prise pondérale			
Grossesse	3 (11%)	1 mois, 3 mois, 12 mois	Arrêts précoces (2), Ville (1)
Raisons personnelles	5 (18,5%)	3 mois (2), 5 mois, 9 mois (2)	Arrêts précoces (3), Ville (2)
Syndrome polyuropolydipsique	1 (3,5%)	3 mois	Arrêt précoce

RESULTAT

ANALYSE GLOBALE DES ARRETS

Au 1^{er} Sept 2023, parmi les 141 PVVIH ayant atteint 1 an de suivi,
27 patients ont arrêté CAB/RPV LA.

MOTIFS D'ARRET	Arrêt de CAB /RPV LA n=27	Durée CAB RPV LA	Suivi
Réplication virale * 2CV > 50cp/mL à 2s d'intervalles	7 (26%)	1 mois, 2 mois (2), 3 mois (2), 5 mois (2)	Arrêts précoces
Effets indésirables (n=11)	7 (26%)	2 mois, 3 mois, 5 mois (2), 6 mois, 7 mois, 10 mois	Arrêts précoces (3), H(2), Ville(2)
- Douleurs site injection	1 (3,5%)	1 mois	Arrêts précoces Hôpital
- Vertiges	1 (3,5%)	5 mois	Ville
- Stress	2 (7%)	8 mois, 10 mois	
- Prise pondérale			
Grossesse	3 (11%)	1 mois, 3 mois, 12 mois	Arrêts précoces (2), Ville (1)
Raisons personnelles	5 (18,5%)	3 mois (2), 5 mois, 9 mois (2)	Arrêts précoces (3), Ville (2)
Syndrome polyuropolydipsique	1 (3,5%)	3 mois	Arrêt précoce

2 ans après... Recos US » Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States”

Long-acting injectable **RPV**, used in combination with long-acting injectable **CAB** is **Not Recommended** for pregnant people initiating or restarting ART.

There are insufficient data for those who become pregnant on long-acting injectable RPV or those planning to conceive because pregnancy PK data are limited and very little data on clinical outcomes in pregnancy exist.

The injectable CAB and RPV **switch to an oral ART regimen is recommended for use during pregnancy; timing of the switch** must take into account the long half-life for long-acting injectable RPV (median 13–28 weeks). Due to the half-life of injectable CAB and RPV, drug levels may persist up to 12 months after the last dose

*Rilpivirine injectable IM à libération prolongée (Rekambis °)
Cabotegravir injectable IM à libération prolongée (Vocabria°)
propositions de CAT (recos ?)*

- Compte tenu des données actuellement disponibles, cette association thérapeutique n'est pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer (*ref Patel HIV medecine 2022 .. et RCP produits Viiv healthcare..etc*)
- **Recommandation : Quel que soit l'âge gestationnel, arrêt des formes injectables retard et modification des traitements ARV à la date prévue des prochaines injections afin de maintenir le contrôle virologique indispensable pendant la grossesse.**
- Les particularités pharmacologiques de ces 2 produits à libération prolongée, avec leur longue demi-vie d'élimination et une grande variabilité individuelle, vont « poser problème » suivant les situations

1) Femme en âge de procréer, sous (un autre) traitement efficace et demandeuse de traitement Injectables LA :

- Le mieux est **d'éviter** la situation de conception et grossesse sous traitement IM/ LA
- Expliquer la **contre-indication** actuelle et les incertitudes liées à l'utilisation de ces traitements au cours de la grossesse.
- S'assurer que la femme dispose d'un moyen de contraception efficace au moment de la prescription, sinon différer celle-ci.
- Vérifier les autres pré-requis : Sous Type VIH1 (A6/A1), absence de résistance connue à rilpi et cabo ou d'échec à NNRTI ou INI , BMI et co-infection VHB

2) Femme en âge de procréer, sous cabo/rilpi IM LP efficace et exprimant un désir de grossesse :

- Recommander l'arrêt de cabo/rilpi injectable et attendre au moins 6 mois avant de débuter une grossesse.
- Afin de maintenir le contrôle virologique, un relais par un traitement oral recommandé pendant la grossesse est à débiter à la date prévue des injections suivantes (soit M1 si désir de grossesse exprimé après la première injection, soit M2 pour les autres situations).
- Si possible, réaliser un dosage plasmatique du cabotégavir et de la rilpivirine au moment du switch afin d'évaluer l'exposition résiduelle, notamment en cas de passage à un IP boosté qui peut ralentir l'élimination des ces deux ARV
- Maintenir une surveillance de la charge virale VIH sous le nouveau traitement

3) Femme débutant une grossesse sous traitement cabo/rilpi injectable LP

Vérifier la date de début de grossesse et les dates des injections afin d'évaluer la durée d'exposition aux deux molécules durant la grossesse et ou la conception.

- Trois objectifs à considérer :
 - Réduire au maximum l'exposition au cabotégavir,
 - Maintenir le contrôle virologique (ARN VIH plasma) pendant la grossesse
 - Éviter un sous-dosage ou sur-dosage en rilpivirine.
- Attention: L'exposition au cabotégavir (et à la rilpivirine) sera minimisée mais pas évitée avec l'arrêt du traitement injectable ; En effet, on peut retrouver du produit à dose infra-thérapeutique jusqu'à 12 mois après une injection pour le cabotégavir et plus pour la rilpivirine. Par conséquent, le relais *per os* n'élimine pas la nécessité d'une surveillance de la mère, du fœtus tout au long de la grossesse et du nouveau-né par la suite .

3) Femme débutant une grossesse sous traitement cabo/rilpi injectable LP Suite ...

- **A :** Ne pas ré-injecter le **cabotegravir** à la date prévue par le calendrier thérapeutique , si disponible, faire des dosages plasmatiques du cabotegravir à J0 du changement.. Puis à chaque trimestre afin d'évaluer la décroissance.
- **B :** Pour la rilpivirine :
- **Soit on conserve la rilpivirine** en la relayant par la rilpivirine per os à la date prévue de l'injection. Faire un contrôle virologique (ARN VIH plasma) et si possible un dosage plasmatique. Si les dosages sont disponibles, ils seront à contrôler à chaque trimestre de grossesse afin de surveiller un sous- ou sur-dosage en rilpivirine, appréhender un éventuel problème d'efficacité ou de tolérance/toxicité..
- Choisir également les molécules à associer à NVP.
- le risque potentiel connu de sous-dosage en rilpivirine en fin de grossesse pourrait être minimisé par l'exposition résiduelle de la forme injectable, même après l'arrêt?
- **Soit on arrête également la rilpivirine.** Le nouveau traitement sera alors modifié à la date prévue de la prochaine injection.
- **Le choix du nouveau traitement ARV Combiné** prendra en compte les recommandations actuelles et sera à discuter, au mieux en RCP, suivant les molécules reçues, le passé thérapeutique de la femme (résistance, intolérance, échecs)
- *On évitera le dolutegravir dont la structure est proche de celle du cabotegravir.*

Situation 1 Mme Dec ... (1)

- Née en 1993, VIH dépisté en 2017 (CV = 80,000 et CD4 =410)
- Couple séro-différent
- Traitements triumeq (2017) puis teno/FTC/Daru /r 2018 désir de grossesse , puis daru/r en 2019 (monogest)
- Accouchement le 04/12/2019 (fille) , reprise triumeq puis dovato (07/2020) , bonne tolerance et efficacité
- 01/2022 début cabo/rilpi lead-in oral, puis premières injections en 02/2022 ... efficace et bien toléré
- Dernières injections en janvier 2023 et cs en fevrier avec **désir de grossesse exprimé**
- Le médecin explique que nécessité de switch ; réalisé dès fevrier 2023 .. (CV <20 et t CD4+ 946)
- Passage à triumeq immédiat et rV dans 6 mois .

Situation 1 Mme Dec ... (2)

- Quel Délai switch? : M1 de l'injection ou M2 ou guidé par Dosages ARV ..
- Type de traitement? : ici dolutegravir , à discuter car structure proche du cabotegravir et à M1 de l'injection
- Surveillance : ac folique et dosages plasmatiques ARV couplé à CV ...
- Rapprocher la surveillance si grossesse

Situation 2 : Mme Diaw... (07/01/96)

- VIH1 2016 , diag en Guinée , 3 enfants dont 2 nés en France par VB et un conjoint , tous négatifs VIH
- Plusieurs traitements depuis 2016 : daru/r plus teno/FTC , plus raltegravir puis Biktarvy depuis nov 2019 avec contrôle virologique et CD4 autour de 600 toutes ces années (Ag HBS neg)
- **Début phase orale cabo/rilpi le 14/10/2022 , RAS et premières injections (aiguille 50mm car IMC =30) le 10/11/2022**
- RV de deuxiemes injections le **08/12/2022** mais annonce une grossesse en cours (DDG le 05/11) donc conception sous cabo/rilpi per os et 6 SA+5 , **elle souhaite continuer les injections prévues toutes les 8 semaines**
- Que fait on pour les injections prévues (M1 : 08/12)
- Quel délai pour reprendre un traitement alternatif pour la suite de la grossesse? Quel examen peut aider ?
- Quel traitement peut on envisager?
- Comment expliquer ces changements stratégiques à la patiente ?

Situation 2 : Mme Diaw... (07/01/96)

- *on ne pratique pas les injections prévues (M1)*
- *Décision d'attendre 4 semaines pour reprendre un traitement*
- Les Dosages ARV du 08/12 peuvent aider
- Quel traitement peut on envisager? En fait a reçu : teno/ftc le 28/12 puis daru/r le 16/01)
- *Comment expliquer ces changements stratégiques à la patiente :*

Risque pour l'enfant et la grossesse inconnus, poursuite des injections non recommandé

Suivi pharmacologique Mme Diaw..
DDG le 05/11/2022
Accouchement le 31/07: 2023

Dates	10 / 11/ 22 (M1-PO)	08/12/22(M1 – IM) + teno/FTC le 28/12	15/02/23 (+ daru/r le16/01/23	17/03/23	17/05/23 (+ Odefsey le 11/04/23)	07/06/23 (34 SA)	30/10/23
Cabotégavir ng/ml	14215	1547	594	/	213	198	561
Rilpivirine ng/ml	169	43	52	/	217	148	20
Darunavir ng/ml	/	/	3528	2274	/	/	/
Emtricitabinen g/ml	/	/	157	99	423	/	/
Tenofovir ng/ml	/	/	32	23	6	10	/

DDG le :

- CV < 20 copies/ml durant toute la grossesse
 - Une seule série d'injections le 10/11/2022 (JO lead in cabo/rilpi le 14/10/2022)
- Finalement exposition à de multiples molécules pendant cette grossesse!**

Situation 3 : Mme B .Demande à passer à un traitement ARV IM / LA

- Patiente de 28 ANS
- Infection VIH1 dépistée en février 2018
- Conjoint négatif
- Un enfant de 5 Ans avec un autre partenaire (RAS)
- Une seule ligne thérapeutique par rilpivirine/taf/Ftc depuis avril 2018 avec génotype pré- thérapeutique sauvage et sous type CRF/02 , IMC= 25.
- Ag HBS négatif avec Ac HBS positif (arrêt du teno/ftc prévu)
- CV <20 copies depuis Juillet 2018 , aucun échec virologique
- Contraception par implant depuis un an
- Demandeuse de traitement IM/retard car en a assez d'avaler ses comprimés
- Explications et organisation du suivi bien comprises

cabo/rilpi LA

- **J0** : 28 jours de voie orale : cabotegravir 30 mg et rilpivirine 25 mg
- **M1** : premières injections de cabo (vocabria) 600mg IM (3 ml)
- + rilpi (rekambis) 900mg (3ml)
- **M2** : deuxièmes injections **mêmes doses** (charge)
- **M3** : troisièmes injections
- Toutes les 8 semaines ... Idem

Situation 3 : Mme B .. Demande à passer à un traitement IM / LA

- Prescription faite pour une phase de lead in avec cabotegravir et rilpivirine per os en remplacement de teno/ftc/ rilpivirine
- Surveillance clinique et RV pour les injections à l'hôpital 4 semaines après .
- Calendrier prévisionnel des injections J0 , M1, M3 à l'hôpital avec bilans réalisés ..
- Le jour du J0 des injections, elle informe l'infirmière d'un RV pour retirer l'implant car elle et son conjoint veulent un enfant !...
- **Que faites vous concernant son traitement ARV ?**

Situation 3 : Mme B .. Demande à passer à un traitement IM / LA

- Ok pour les injections IM car les produits sont là et tout est organisé
 - On essaye de la dissuader pour son projet parental
 - On annule les injections et on repasse à un traitement per os compatible avec une grossesse (lequel ?)
 - Malgré tous les pré-requis concernant les traitements IM/retard , et rassurés par la contraception ... L'indication n'est plus la même
- ...

Situation 4 : Mme X .. Virtuelle car pas de cas retrouvé ..

Poursuite du cabo/rilpi jusqu'à l'accouchement/allaitement..

- Femme infectée VIH-1 sous cabo/rilpi depuis 18 mois, injections tous les 2 mois en ville .
 - CV parfaitement contrôlée (tous les 6 mois)
 - Très contente de son traitement IM .. (libérée des prises quotidiennes en secret) .
 - Consulte à 29 SA (bilan 28SA) et annonce donc une grossesse suivie en ville . Dernières injections il y a une semaine .. Tolérance parfaite .. Bio ok . Pas de dosages ARV.
- Que faire concernant le traitement ARV ?

Que faire concernant le traitement ARV ?

. injections à 28SA, prochaines prévues à 36SA!

1) On ne réalise pas les prochaines injections (comme recommandé) et on passe à un autre traitement ARV
recommandé dans 4 semaines (..) , éviter le cumul de l'exposition aux molécules

2) On maintient le traitement

Et on surveille mensuellement CV et dosages car de toute façon on aura une concentration importante de cabo/rilpi jusqu'à l'accouchement (le mal est fait!)

Long-acting injectable multipurpose prevention technology for prevention of HIV and unplanned pregnancy

Isabella C. Young^a, Aryani Pallerla^b, Mackenzie L. Cottrell^c, Panita Maturavongsadit^d, Alka Prasher^d, Roopali Shrivastava^d, Gabriela De la Cruz^e, Stephanie A. Montgomery^e, Amanda Schauer^c, Craig Sykes^c, Angela D.M. Kashuba^c, S. Rahima Benhabbour^{a,d,*}

^a Division of Pharmacoen지니어ing and Molecular Pharmacokinetics, UNC Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^b Department of Psychology and Neuroscience, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^c Division of Pharmacotherapy and Experimental Therapeutics, UNC Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^d Joint Department of Biomedical Engineering, North Carolina State University and The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

^e UNC School of Medicine, Pathology and Lab Medicine, Chapel Hill, NC, USA

Un Moyen de prévenir Le VIH et la Grossesse sous cabo !!

ARTICLE INFO

Keywords:

Contraception
Drug delivery
HIV
Injectable
Polymer

ABSTRACT

Only condoms are proven to protect against both HIV and unplanned pregnancy, however, poor user acceptability and lack of partner cooperation impede effectiveness. We developed an injectable ultra-long-acting, biodegradable, and removable in-situ forming implant (ISFI) as multipurpose prevention technology (MPT). MPT ISFIs co-formulated an antiretroviral (dolutegravir (DTG)) or cabotegravir (CAB)), and a hormonal contraceptive (etonogestrel (ENG) or medroxyprogesterone acetate (MPA)). All formulations were well-tolerated in mice with no signs of chronic local or systemic inflammation. Plasma CAB and DTG concentrations were above 4x PA-IC₉₀ for 90 days with zero-order and diffusion-controlled absorption, respectively, and no differences when co-formulated with either hormone. Plasma ENG and MPA concentrations were quantifiable for 90 days. Complete removal of CAB/MPA ISFIs resulted in MPA concentrations falling below the limit of quantification after 24 h post-removal, but incomplete CAB elimination from plasma. Collectively, we demonstrated the ability to co-formulate antiretrovirals with contraceptives in an ISFI that is well-tolerated with sustained plasma concentrations up to 90 days.

Conclusions..

- Peu de données grossesse mais rilpivirine > cabotegravir
- La grossesse et le désir de grossesse restent un critère de non inclusions dans les études cliniques
- Très peu de données concernant les femmes ayant poursuivi leur traitement Cabo/rilpi jusqu'à l'accouchement et leurs enfants (*cela prendra des années pour en obtenir*) .
- « Casse tête » pour le prescripteur soucieux de réduction des risques car l'exposition persiste après la décision d'arrêter et de modifier le traitement en cas de grossesse ou de désir de grossesse (PK) et sera cumulée avec l'exposition au traitement alternatif
- Idem pour Prep cabo et traitement cabo/rilpi et autres traitements LP (ou long acting) tels que le lenacapavir ou les bNABs (suivant les pharmacocinétiques spécifiques)
- La notion bénéfice/risque évolue (voir rilpivirine) , mais toujours un manque de données en nombre suffisantes sur les risques pour les femmes désireuses de procréer et leurs enfants .

Merci ...