

Université de Montréal

**Modélisation et détermination de la pharmacocinétique du
médicament expérimental elvucitabine chez les humains
VIH-1 positifs**

par

Philippe Colucci

Sciences pharmaceutiques, Université de Montréal

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en Sciences (M.Sc.)

en Sciences pharmaceutiques

option pharmacologie

Décembre 2006

© Philippe Colucci, 2006



clv

705

U58

2007

V.005

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Modélisation et détermination de la pharmacocinétique du
médicament expérimental elvucitabine chez les humains
VIH-1 positifs**

présenté par :
Philippe Colucci

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Line Labbé, Ph.D.
présidente-rapporteure

Murray P. Ducharme, Pharm.D.
directeur de recherche

Jacques Turgeon, Ph.D.
codirecteur de recherche

Robert L De Jager, M.D.
membre du jury

RÉSUMÉ

Il y a environ 40 millions de personnes infectées par le VIH au niveau mondial. Depuis le milieu des années 1990, l'accès à la multithérapie a réduit le taux de mortalité associé au VIH. La présente recherche a pour but de décrire la pharmacocinétique (PK) de l'elvucitabine à doses multiples, un médicament en phase I de développement, lorsqu' administré avec le Kaletra® (lopinavir/ritonavir) chez des patients VIH-1 positifs.

Trois régimes posologiques de l'elvucitabine ont été administrés avec le Kaletra® chez 24 patients VIH-1 positifs. La PK a été déterminée en utilisant les méthodes compartimentales et noncompartimentales. Différents modèles compartimentaux pour l'elvucitabine ont été examinés et comparés en utilisant ADAPT-II® tandis qu'une analyse de population a été exécutée en utilisant IT2S®. Pour comprendre l'impact de l'infection par le VIH et du ritonavir sur l'elvucitabine, des analyses compartimentales additionnelles sont présentées en utilisant les données d'une étude dans laquelle l'elvucitabine a été administré avec ou sans ritonavir chez des sujets sains.

Le modèle qui décrivait le mieux la PK de l'elvucitabine était linéaire à deux compartiments utilisant deux constantes d'absorption et une biodisponibilité relative qui double après le premier jour d'administration. L'augmentation de la biodisponibilité suggère une inhibition potentielle des transporteurs d'efflux par le ritonavir, et la variabilité interindividuelle élevée, l'existence d'un polymorphisme au niveau de l'activité de ces mêmes transporteurs. Les patients VIH-1 positifs semblent avoir une exposition inférieure d'elvucitabine pour une même dose que les sujets

sains. Le modèle PK présenté peut être utile afin de faire des simulations et des prédictions de différents régimes posologiques d'elvucitabine, et pourra être complété ultérieurement par l'ajout d'une composante pharmacodynamique d'innocuité et d'efficacité.

Mots clés : PK; compartimentale; elvucitabine; population; modèle; ADAPT-II®; IT2S®; transporteurs ABC; polymorphismes.

SUMMARY

It is estimated that approximately 40 million humans are infected with the HIV virus. Since the mid 1990s, the widespread use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) has dramatically reduced incidence of mortality associated with HIV. New drugs are continuously being developed to improve this therapy. The purpose of this research was to describe the multiple-dose pharmacokinetics (PK) of elvucitabine, a drug in Phase I of development, administered with Kaletra® (lopinavir/ritonavir).

Three different dosing regimens of elvucitabine were administered with Kaletra® to 24 HIV patients. The PK of elvucitabine was determined using both noncompartmental and compartmental analyses. Different models for elvucitabine were tested using ADAPT-II® while a population analysis was performed using IT2S®. To understand the impact of ritonavir and the HIV infection on elvucitabine, additional modeling of PK data is presented from a study in which elvucitabine was administered in healthy subjects with and without ritonavir.

The PK behaviour of elvucitabine was best described by a 2-compartment linear model using two absorption rates and a doubling of the bioavailability after Day 1. The augmentation in the bioavailability suggested a potential inhibition of efflux transporters by ritonavir and the high inter-subject variability suggested the existence of a polymorphism of the efflux transporters. HIV-1 patients appeared to have a lower elvucitabine exposure than healthy subjects. The model can be expanded to include different pharmacodynamic markers.

Key words: PK, compartmental; elvucitabine; population; modeling; ADAPT-II®; IT2S®, ABC transporters; polymorphisms.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
SUMMARY	v
TABLE DES MATIÈRES	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	xi
LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS	xiii
DÉDICACE	xvi
REMERCIEMENTS.....	xvii
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
1. Virus de l'immunodéficience humaine	1
1.1 Structure du virus.....	3
1.2 Infection et reproduction.....	4
1.3 Cours clinique de l'infection	7
2. Médicaments contre le VIH.....	8
2.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	9
2.2. Inhibiteurs de la protéase	12
2.2.1 Ritonavir.....	15
2.2.2 Lopinavir	17
2.3. Autres médicaments contre le VIH.....	18
3. Mutations	19
CHAPITRE II : OBJECTIFS DES TRAVAUX	21
CHAPITRE III : MÉTHODOLOGIE.....	24
1. Études cliniques	24
1.1. Étude à doses répétées d'elvucitabine chez des sujets atteints du VIH-1 ..	24
1.2. Étude à dose unique d'elvucitabine chez des sujets sains	26
2. Analyses pharmacocinétiques.....	27
2.1. Analyse noncompartimentale	28
2.2. Analyse compartimentale	32
2.2.1 Types d'analyses compartimentales.....	33
2.2.2 Construction du modèle.....	33
2.2.3 Sélection du modèle.....	36
2.2.4 Analyse compartimentale de population.....	39
CHAPITRE IV : RÉSULTATS / ARTICLE.....	42
1. Title.....	43
2. Authors	43
3. Institution.....	43
4. Abstract.....	44
5. Introduction.....	45
6. Methods	47
7. Results.....	52
8. Discussion.....	57
9. Conclusion	60
10. References.....	62
11. Figures	65

12. Tables.....	69
CHAPITRE V : DISCUSSION	77
1. Pharmacocinétique compartimentale.....	77
2. Pharmacocinétique de l'elvucitabine	83
CHAPITRE VI : CONCLUSION.....	87
CHAPITRE VII : SOURCES DOCUMENTAIRES	88
APPENDICE I – Résultats de l'étude à doses répétées chez des sujets atteints du VIH-1	xviii
APPENDICE II –Résultats de l'étude à dose unique chez des sujets sains	lix

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Tableau I :	Liste des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.....	10
Tableau II :	Liste des inhibiteurs de la protéase	13

CHAPITRE IV : RÉSULTATS / ARTICLE

Table 1A:	Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Elvucitabine in Plasma on Day 1 (n=8/cohort) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects.....	69
Table 1B:	Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Elvucitabine in Plasma on Day 21 (n=8/cohort) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects.....	70
Table 2:	ADAPT-II® Discrimination PK Models (Days 1 and 21 Separately) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects.....	71
Table 3:	ADAPT-II® Discrimination PK Models (All Data Simultaneously Fitted) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects.....	72
Table 4:	Elvucitabine PK Parameters Estimated Using IT2S® Population Compartmental Analyses - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects ..	73
Table 5:	Noncompartmental Elvucitabine PK Parameters in Plasma - Single Dose Study in Healthy Subjects	73
Table 6:	ADAPT-II® Discrimination PK Models (Elvucitabine Administered Alone or With Ritonavir) - Single Dose Study in Healthy Subjects ...	74
Table 7:	Elvucitabine PK Parameters Estimated Using IT2S® Population Compartmental Analyses - Single Dose Study in Healthy Subjects ...	75
Table 8:	Comparison of Noncompartmental Results from the Single Dose Study to the Multiple Dose Study	76

APPENDICE I - Résultats de l'étude à doses répétées

Tableau IA.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine.....	xix
Tableau IB.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine.....	xx
Tableau II.	Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 5 mg de l'elvucitabine (jour 1)	liii
Tableau III.	Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 5 mg de l'elvucitabine (jour 21)	liv

Tableau IV.	Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 10 mg de l'elvucitabine (jour 1)	lv
Tableau V.	Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 10 mg de l'elvucitabine (jour 21)	lvi
Tableau VI.	Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 20 mg de l'elvucitabine (jour 1)	lvii
Tableau VII.	Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 20 mg de l'elvucitabine (jour 21)	lviii

APPENDICE II - Résultats de l'étude à dose unique

Tableau VIII.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine administré seule.....	lx
Tableau IX.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population calculés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine administré seule	lxi
Tableau X.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine coadministré avec ritonavir.....	lxxxiii
Tableau XI.	Valeurs individuelles des paramètres PK de population calculés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine coadministré avec ritonavir	lxxxiv

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE IV : RÉSULTATS / ARTICLE

Figure 1:	Day 1 and Day 21 Predicted versus Observed Elvucitabine (ELV) Concentrations - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects65
Figure 2:	Day 21 versus Day 1 Correlations of PK Parameters - Multiple-Dose Study in HIV-1 Subjects66
Figure 3:	Final Model Used in the Compartmental Analysis.....67
Figure 4:	Representation of the Change in Bioavailability based on Subject's Transporters Activity- Multiple-Dose Study in HIV-1 Subjects68

APPENDICE I - Résultats de l'étude à doses répétées

Figure 1.	Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elvucitabine et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 24 sujets xxi
Figure 2.	Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population xlvi
Figure 3.	Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population..... xlvi

APPENDICE II - Résultats de l'étude à dose unique

Figure 4.	Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elvucitabine administré seule et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 30 sujets lxii
Figure 5.	Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine administré seule lxxvii
Figure 6.	Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine administré seule lxxviii
Figure 7.	Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elvucitabine coadministré avec ritonavir et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 30 sujets..... lxxxv

- Figure 8. Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine coadministré avec ritonavirc
- Figure 9. Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine coadministré avec ritonavir.....ci

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

3TC	Lamivudine
ABC	Sulphate d'abacavir
ADN	Acide désoxyribonucléique
AIC	Critère d'information de l'AKAIKE
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messager
AUC	Aire sous la courbe
AUC 0-24	Aire sous la courbe du temps zéro jusqu'à vingt-quatre heures
AUC 0-t	Aire sous la courbe du temps zéro jusqu'à la dernière concentration détectable
AUC 0- τ	Aire sous la courbe sous l'intervalle de dosage
AUCinf	Aire sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini
AZT ou ZDV	Zidovudine
bid	Deux fois par jour
BLQ	Concentrations sous la limite de la quantification
CCR5	Co-récepteurs-5 de chimiokine CC
CD ₄	Lymphocytes T contenant le récepteur CD ₄ à la surface
CD ₈	Lymphocytes T avec le récepteur CD ₈ à la surface
CDC	« Center for Disease Control and Prevention »
CL/F	Clairance totale apparente du médicament
CLd/F	Clairance de distribution apparente du médicament
Cmax	Concentration maximale observée du temps 0 jusqu'au dernier temps de prélèvement
Cmin	Concentration observée à 24 heures
CV	Coefficient de variation
CXCR4	Corécepteurs-4 de chimiokine CXC
CYP	Cytochrome P 450
d4T	Stavudine
ddC	Zalcitabine
ddl	Didanosine
E	Taux d'extraction
ECV	« Estimator criteria value »
ELV	Elvucitabine
F	Biodisponibilité
FDA	« Food and Drug Administration »
Frel	« Relative bioavailability »

FTC	Emtricitabine
gp	Glycoprotéines
h	Heure
HAART	« Highly Active Anti-Retroviral Therapy »
HBV	« Hepatitis B virus »
HCV	« Hepatitis C virus »
HIV	« Human immunodeficiency virus »
IC ₅₀	Concentration de médicament nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition de la réplication du VIH en culture cellulaire
ka	Taux d'absorption
Kel	Constante d'élimination terminale apparente
kg	Kilogramme
L	Litre
λ _Z -HL	Temps de demi-vie d'élimination calculé selon la méthode compartimentale
LC/MS	Chromatographie liquide / spectrométrie de masse
LSODA	« Livermore solver for ordinary differential equations with automatic method switching for stiff and nonstiff problems »
MAP	« Maximum a posteriori probability »
mg	Milligramme
min	Minutes
mL	Millilitre
n	Nombre total d'observations
ng	Nanogramme
NNRTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
NRTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
NtRTI	Inhibiteur nucléotide de la transcriptase inverse
O _{NLL}	Négatif du logarithme du maximum de vraisemblance
p	Nombre de paramètres pharmacocinétiques d'un modèle
PBMC	Cellules mononucléaires du sang périphérique
PCP	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>
PD	Pharmacodynamique
PgP	P-glycoprotéine
PI	Inhibiteur de protéase
PK	Pharmacocinétique
q12 h	Une fois aux 12 heures
q48 h	Une fois aux 48 heures
q	Nombre de paramètres de variance d'un modèle
qd / QD	Une fois par jour

r^2	Coefficient de détermination
RNA	« Ribonucleic acid »
SIDA	Syndrôme d'immunodéficience acquise
t	Temps
$T_{1/2}$	Temps de demi-vie d'élimination
T_{max}	Temps correspondant à la concentration maximale observée; Temps nécessaire pour arriver au C_{max}
μL	Microlitre
$v(t_j)$	L'erreur additive associé à la concentration
$\text{var}\{v(t_j)\}$	Variance de l'erreur additive au temps j
Varea	Volume de distribution apparent
V_c/F	Volume apparent du compartiment central
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
V_p/F	Volume apparent du compartiment périphérique
VSR	Virus du sarcome de Rous
V_{ss}/F	Volume total apparent de distribution
$y(t_j)$	Valeur de la concentration prédite au temps j
$Z(t_j)$	Valeur de la concentration observation au temps j

DÉDICACE

À mon épouse, Natali Carpentier, pour son soutien indéfectible et à mon fils, Gabriel Colucci, pour sa joie de vivre communicative. Je vous aime sans réserve.

REMERCIEMENTS

Je désire d'abord remercier mon directeur de recherche, le Dr. Murray P Ducharme, pour sa confiance témoignée à mon égard. Sa générosité démontrée par son temps personnel, son enseignement, et sa passion pour la pharmacologie clinique est très appréciée.

Je voudrais également remercier mon codirecteur de recherche, le Dr. Jacques Turgeon, pour ses discussions et ses critiques constructives à l'égard de multiple aspects du présent travail.

Merci aux membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Je suis aussi reconnaissant à Julie Grenier et Anna Maria Schinas pour leurs aides précieuses et leurs encouragements tout au long de cette maîtrise. Merci infiniment à ma sœur Diane pour ses précieux conseils linguistiques.

Je désire enfin remercier MDS Pharma Services, Inc. pour avoir parrainé ce projet par une bourse d'étude de maîtrise. Finalement, je tiens à remercier le Dr. John C. Pottage d'Achillion Pharmaceuticals, Inc. pour m'avoir permis de contribuer significativement au développement clinique de l'elvucitabine.

CHAPITRE I : INTRODUCTION

1. Virus de l'immunodéficience humaine

En 2006, nous célébrons le vingt-cinquième anniversaire de la découverte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).(CDC 2006) En 1983, les groupes de chercheurs de Robert Gallo et de Luc Montagnier ont découvert que le VIH était la cause du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).(Barre-Sinoussi, Chermann et al. 1983; Popovic, Sarngadharan et al. 1984) Depuis 1986, VIH est le nom officiel donné au virus à acide ribonucléique (ARN) causant le SIDA.(Coffin, Haase et al. 1986) Malheureusement, contrairement aux attentes optimistes des scientifiques de cette époque qui croyaient que le VIH était un virus simple qui allait disparaître en 10 ou 20 ans, le virus existe toujours. Le nombre de personnes atteintes du VIH ne cesse d'augmenter et est à ce jour estimé à plus de soixante-dix (70) millions, dont trente (30) millions en sont mortes.(WHO May 2006) Au Canada, plus de 60 000 personnes ont été infectées par le VIH depuis le début de la déclaration des cas en 1985.(Canada Novembre 2006) De ce nombre, plus de 20 000 cas ont été déclarés comme ayant développé le SIDA, parmi lesquels plus de 13 000 en sont morts.

Le VIH est considéré comme une zoonose, c.-à-d. un virus transmis à l'homme par des animaux vertébrés. Il existe plusieurs espèces de VIH dont deux majeures, le VIH-1 et le VIH-2.(Thomson, Perez-Alvarez et al. 2002) Le chimpanzé et le sooty mangabey seraient les premiers à avoir été originalement infectés par le VIH-1 et le VIH-2, respectivement.(Marx 2005) En mai 2006, des scientifiques ont déterminé le réservoir naturel du VIH-1.(Keele, Van Heuverswyn et al. 2006) Il s'agit d'un primate africain, le Pan troglodyte, une sous-espèce du chimpanzé. On

distingue trois groupes de VIH-1 et huit groupes de VIH-2. Les trois groupes de VIH-1 sont M (*main*), N (lettre entre M et O) et O (*outlier*). Les lettres de A à G désignent les huit groupes de VIH-2. Ces onze groupes de VIH diffèrent les uns des autres et proviennent probablement de onze zoonoses différentes (trois singes et huit mangabeyes). (Thomson, Perez-Alvarez et al. 2002) Le VIH-1 est l'espèce la plus virulente et représente 99.8 % de toutes les infections par le VIH chez l'homme. (Marx 2005) Le groupe M est responsable de 99.6 % des infections et le groupe N, de 0.2 %. Le VIH-1 fait l'objet de la majorité de la recherche sur le VIH. (Marx 2005)

Le VIH est un provirus de la famille des rétrovirus. Les rétrovirus ne contiennent pas d'acide désoxyribonucléique (ADN), mais ont la particularité d'utiliser une enzyme de transcriptase inverse pour transcrire leur ARN en ADN, pour ensuite s'introduire et s'intégrer dans le génome de la cellule infectée. Ce mode de reproduction des rétrovirus a été avancé par M. Howard M. Temin dans le cadre de sa recherche sur le virus du sarcome de Rous (VSR) au début des années 1960 et confirmé par MM. Howard Temin et David Baltimore en 1970. (Baltimore 1970; Temin and Mizutani 1970) Les principales cellules infectées par le VIH sont les lymphocytes, plus spécifiquement les lymphocytes T₄. Contrairement aux cellules infectées par le VSR, celles infectées par le VIH ne deviennent pas cancéreuses, mais mourront éventuellement. (Cooper GM 2006) Donc à la longue, le VIH épuise le nombre de cellules lymphocytes T₄ et le système immunitaire est affaibli, causant le SIDA, stade ultime de l'infection par le VIH.

Le système immunitaire des patients atteints du SIDA est déficient, ce qui favorise la croissance d'infections opportunistes redoutables et de cancers. Selon le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), il y a SIDA lorsque le nombre de lymphocytes T avec la molécule CD₄ (cellule CD₄) est inférieur à 200 cellules par microlitre (µL), lorsque le pourcentage des cellules CD₄ représente moins de 14 % de la totalité des lymphocytes, ou lorsqu'il y a présence d'une infection à germes opportunistes. (CDC 1987) Les infections à germes opportunistes les plus communes sont la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP), le sarcome de Kaposi, la rétinite à cytomégalovirus et le candida.

Il existe plusieurs familles de cellules CD₄. Chacune de ces familles de cellules CD₄ détecte des germes précis. Quand le VIH réduit le nombre de cellules CD₄, certaines familles sont éliminées. Le système immunitaire perd alors de son efficacité pour combattre les germes associés aux familles disparues. Les germes qui ne sont plus contrôlés par le système immunitaire vont se multiplier et entraîneront la maladie. Ces infections se définissent comme des infections à germes opportunistes.

De nombreuses recherches ont été menées sur la reproduction du VIH. Pour éliminer le VIH, il importe de savoir comment l'infection se transmet à l'humain et comment le virus se reproduit. Les sections 1.1 et 1.2 résument la structure, ainsi que les modes d'infection et de reproduction du VIH. La section 2 expose les différentes classes de médicaments contre le VIH.

1.1 Structure du virus

Le virus du VIH est sphérique et a un diamètre d'environ 120 nanomètres (nm). (Rein 2003) Comme d'autres virus, le virus du VIH ne contient pas d'ADN,

mais deux copies d'ARN à simple brin.(Huthoff and Berkhout 2001) Les deux copies d'ARN sont étroitement liées aux enzymes transcriptase inverse, protéase et intégrase nécessaires à la reproduction du virion. Une capside de protéines p17 entoure les particules du virion pour en assurer l'intégrité.(Chan, Fass et al. 1997; Weng and Weiss 1998) Cette capside est aussi entourée d'une membrane composée d'une bicouche de phospholipides provenant de la membrane de la cellule humaine infectée.

Plusieurs copies de la protéine *env* sont fixées à la membrane de phospholipides du virus VIH.(Chan, Fass et al. 1997; Weng and Weiss 1998) La protéine a une capsule formée de trois glycoprotéines gp120 et une tige transmembranaire, composée de trois glycoprotéines gp41, qui retient la protéine à la membrane.(Chan, Fass et al. 1997) Ces glycoprotéines s'attachent aux récepteurs CD₄ et CD₈ présents sur les membranes cellulaires des lymphocytes T, des macrophagocytes (monocytes-macrophages) et des cellules dendritiques qui sont les principales cellules hôtes du VIH.(Pope, Betjes et al. 1994; Coakley, Petropoulos et al. 2005) Le génome d'ARN du virus VIH code neuf gènes. Les gènes *gag*, *pol* et *env* contiennent l'information nécessaire pour former les protéines de structure du VIH tandis que les gènes régulateurs *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* et *vpu* forment les protéines qui contrôlent l'infection et la reproduction du VIH.(Flexner 1998; Freed 2001)

1.2 Infection et reproduction

La première étape du cycle de reproduction du VIH consiste à infecter l'hôte, plus précisément, l'humain. Tel que mentionné dans les sections précédentes, le virus du VIH infecte une variété de cellules immunitaires comme les lymphocytes T avec

récepteurs CD₄ ou CD₈ et les macrophages. La fusion du VIH aux cellules s'opère par une liaison entre les glycoprotéines gp120 et les récepteurs CD₄ des lymphocytes T. Les corécepteurs-5 de chimiokine CC (CCR5) et corécepteurs-4 de chimiokine CXC (CXCR4) des cellules CD₄ interviennent aussi dans l'infection des cellules hôtes par le VIH.(Berger, Murphy et al. 1999; Weiss 2002) Les VIH utilisant seulement les corécepteurs CCR5 se nomment R5 et ceux utilisant seulement les corécepteurs CXCR4, X4. Ceux pouvant utiliser les deux corécepteurs sont appelés X4R5. Les gp41 subissent des changements structurels après liaison des gp120 aux corécepteurs. Le domaine répétitif de la gp41 se replie, permettant ainsi le rapprochement et la fusion des deux membranes.(Chan, Fass et al. 1997; Weissenhorn, Dessen et al. 1997)

Une fois l'enveloppe du VIH et la membrane de la cellule humaine fusionnées, le VIH relâche dans la cellule humaine la capsidie contenant l'ARN du VIH et les enzymes transcriptase inverse, protéase et intégrase. Une fois la capsidie à l'intérieur de la cellule humaine, l'enzyme transcriptase inverse libère l'ARN simple des protéines virales et fait une copie complémentaire d'ADN. C'est à cette étape que de nombreuses erreurs se produisent.(Preston, Poiesz et al. 1988; Roberts, Bebenek et al. 1988) Ces erreurs entraînent des mutations susceptibles de rendre résistant le VIH à différents médicaments (les sections 2 et 3 traitent des médicaments et des mutations). Puis, l'enzyme transcriptase inverse fait une copie complémentaire d'ADN pour former l'ADN viral à double brin.(Miller, Farnet et al. 1997) Cet ADN viral est transporté dans le nucléus de la cellule hôte. L'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte s'effectue par l'action de l'enzyme intégrase.(Schroder, Shinn et al. 2002) L'ADN viral intégré peut rester inactif durant

la période de latence de l'infection. Pour que le virus se reproduise, il faut que certains facteurs de transcriptions, comme le NF-kappaB (NF-kB), soient présents.(Pahl 1999; Hiscott, Kwon et al. 2001) Ces facteurs de transcription augmentent quand les cellules de lymphocyte T sont activées. Donc, paradoxalement, les cellules qui sont activées pour combattre l'infection sont les cellules tuées par le VIH.

Dans le processus de réplication, l'ADN viral est copié en ARN messager (ARNm) qui est coupé en plusieurs morceaux. L'ARN messager produit les protéines de régulation *tat* et *rev* ainsi que les protéines de structure *gag* et *env*. Quand les protéines de régulation augmentent, le découpage de l'ARNm est diminué. Il faut noter que les ARNm produits constituent les génomes des nouveaux virus. Les protéines de structure *gag* et *env* se fixent aux ARNm pour devenir de nouvelles particules de virus. L'assemblage des nouvelles particules se fait dans le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique. La protéine *env* passe dans l'appareil de Golgi et est transformée en deux glycoprotéines, les gp120 et gp41.(Kantanen, Leinikki et al. 1995; Kimura, Nishikawa et al. 1996) Ces glycoprotéines sont incorporées à la membrane plasmique. La gp41 est ancrée à la membrane, tandis que la gp120 l'est à la gp41. Ce complexe de glycoprotéines membranaires émerge de la cellule hôte pour devenir un virion contenant des protéines et le génome formé par l'ARNm. La dernière étape est la maturation du virion qui consiste à couper les polyprotéines en protéines et enzymes fonctionnelles du VIH avec l'aide des protéases.

1.3 Cours clinique de l'infection

L'infection du VIH est associée à une diminution progressive des niveaux de CD₄ et à une augmentation de la charge virale. La première étape de l'infection est une infection aiguë.(Embretson, Zupancic et al. 1993) Durant cette étape, le VIH se multiplie rapidement pouvant atteindre plusieurs millions de virus par millilitre (mL) et les cellules CD₄ diminuent rapidement. Cette virémie aiguë est associée à des symptômes comme la fièvre, la pharyngite, les maux de tête, la myalgie et le rash.(Kahn and Walker 1998) Les patients sont généralement plus infectieux durant cette période. Cette virémie aiguë est suivie d'une activation des cellules CD₈ qui contrôlent les niveaux de virus.(Embretson, Zupancic et al. 1993; Kinter, Bende et al. 1995) Les niveaux de virus diminuent et les cellules CD₄ augmentent mais à une valeur inférieure au niveau normal. La deuxième étape qui débute est nommée la période de latence clinique. Durant cette période de latence clinique, si aucun médicament n'est donné, les niveaux de virus augmentent et les niveaux des cellules CD₄ diminuent graduellement.(Pantaleo, Graziosi et al. 1993) Cette période de latence est très variable d'un individu à l'autre. La diminution des cellules CD₄ sous un seuil critique entraîne la multiplication rapide du virus, la perte de l'immunité à médiation cellulaire et le développement d'infections opportunistes. Sans médicament contre le VIH, le temps médian de la progression entre l'infection au VIH et le SIDA est de neuf à dix ans et le temps médian de survie d'un sidéen est d'approximativement 9 mois.(Morgan, Mahe et al. 2002)

2. Médicaments contre le VIH

Il n'existe aucun vaccin ou traitement contre le VIH. Les patients atteints du VIH ont maintenant recours à plusieurs médicaments qui améliorent leur santé et leur qualité de vie. Ces médicaments réduisent les risques de mortalité et morbidité dus au VIH, surtout dans les pays développés.(Palella, Delaney et al. 1998; Messeri, Lee et al. 2003; Smit, Geskus et al. 2004) Depuis 1996, les patients atteints du VIH ont recours à ce qu'on appelle la multithérapie antirétrovirale (HAART – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*). Le régime posologique de la HAART inclut des combinaisons « cocktails » composées d'au moins trois médicaments provenant d'au moins deux différentes classes de médicaments.(Yeni, Hammer et al. 2002; Yeni 2006) En règle générale, les classes de médicaments utilisées dans la HAART sont deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) et un inhibiteur de protéase (PI) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (NNRTI).(Chou, Fu et al. 2006) La HAART permet la stabilisation de la virémie et des symptômes du patient, mais ne guérit pas le patient du VIH. Il faut noter que la HAART n'obtient pas toujours les résultats espérés. Il est démontré que le taux de succès de la HAART est de seulement 50 % dans la première année.(d'Arminio Monforte, Lepri et al. 2000; Wright 2000) Ce faible taux de succès s'explique de deux façons principales. D'une part, il est fréquent que les patients ne suivent pas leur thérapie telle que prescrite. Le manque de suivi est souvent dû à une intolérance aux médicaments causée par les nombreux effets secondaires ou au découragement des patients face à un régime compliqué et très coûteux à suivre.(Barry, Mulcahy et al. 1999; Kleeberger, Phair et al. 2001; Piscitelli and Gallicano 2001) D'autre part, le

VIH est parfois résistant aux médicaments utilisés dans la HAART. Comme précisé ci-dessus, plusieurs mutations se produisent durant le cycle de réplication du VIH entraînant la résistance aux médicaments.

Les sections 2.1 à 2.3 exposent les différentes classes de médicaments offerts aux patients atteints du VIH, tandis que la section 3 présente brièvement certaines des mutations du VIH causant la résistance.

2.1. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

La zidovudine (AZT) a été le premier médicament approuvé pour le traitement du VIH. Il a été testé dans une étude contrôlée en 1987 (Fischl, Richman et al. 1987) et a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis en 1990. La zidovudine est un médicament de la classe des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

La transcriptase inverse du VIH utilise des nucléotides de la cellule hôte pour faire la transcription inverse de l'ARN viral en ADN proviral qui est par la suite inséré dans le génome de la cellule infectée. Dans les cellules, les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI) sont transformés en analogues de nucléotides.(Stein and Moore 2001) Ces nucléotides sont ensuite utilisés par la transcriptase inverse du VIH pour convertir l'ARN en ADN. Ces nucléotides formés par les NRTI causent la terminaison prématurée de l'ADN des provirus et permettent aux enzymes cellulaires de détruire les particules virales.(Furman, Fyfe et al. 1986; Fletcher, Kawle et al. 2000) Sans cette formation d'ADN intacte, aucun ADN viral ne peut s'introduire dans l'ADN de la cellule infectée et ne peut, par conséquent, se

reproduire. Le tableau 1 présente les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse utilisés.

Molécule active	Molécule active - Autre nom utilisé	Nom du médicament	Régime posologique
abacavir sulfate	ABC	Ziagen®	1 x 300 mg aux 12 h ou 2 x 300 mg aux 24 h
emtricitabine	FTC	Emtriva®	1 x 200 mg aux 24 h
didanosine	ddl	Videx® ou Videx® EC	125 mg ou 200 mg aux 12 h ou 250 mg ou 400 mg aux 24 h
lamivudine	3TC	Epivir®	1 x 150 mg aux 12 h ou 1 x 300 mg aux 24 h
stavudine	d4T	Zerit®	30 mg ou 40 mg aux 12 h
zalcitabine	ddC	Hivid®	1 x 0.75 mg aux 8 h
zidovudine	AZT ou ZDV	Retrovir®	1 x 300 mg aux 12 h

Note: Il existe aussi des combinaisons de ces médicaments comme Combivir® (3TC et ZDV), Epzicom® (ABC et 3TC), Trizivir® (ABC, 3TC et ZDV) et Truvada® (FTC et ténofovir disoproxil fumarate).

Tableau I : Liste des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

La molécule mère des NRTI n'est pas active et doit subir une transformation intra-cellulaire en molécule triphosphatée.(Fletcher, Kawle et al. 2000) Cette conversion se fait en plusieurs étapes. Par exemple, la zidovudine est convertie par la thymidine kinase en zidovudine monophosphate. Ensuite, la thymidylate kinase convertit la zidovudine monophosphate en zidovudine diphosphate. Finalement, la zidovudine diphosphate est converti par la pyrimidine nucléoside diphosphate kinase en zidovudine triphosphate. La zidovudine triphosphate agit en tant que substrat et inhibiteur compétitif de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase

inverse du VIH.(Balzarini, Herdewijn et al. 1989; Tornevik, Jacobsson et al. 1991; Veal and Back 1995)

La formation intracellulaire des triphosphates dépend de l'état d'activation des cellules.(Gao, Agbaria et al. 1994) Il existe deux classifications des NRTI : ceux qui sont dépendants de l'activation des cellules et ceux qui en sont indépendants. Les NRTI qui dépendent de l'activation, p. ex. la zidovudine et la stavudine, sont phosphatés de façon préférentielle et ont des taux de triphosphate élevés dans les cellules actives comparativement aux cellules aux repos. On observe le contraire pour les NRTI indépendants de l'activation, p. ex. la didanosine et la lamivudine.(Fletcher, Kawle et al. 2000) Certains scientifiques ont fait observer que les régimes de médicaments de la HAART devraient tenir compte des deux types de NRTI pour maximiser la phosphorylation des NRTI. Ainsi, il peut y avoir une activité synergique comme celle observée avec la lamivudine et la zidovudine.(Eron, Benoit et al. 1995) Cependant, la phosphorylation des NRTI est complexe et dépend de plusieurs autres processus comme la facilité du médicament à pénétrer la membrane cellulaire et son affinité aux kinases, ce qui rend difficile l'obtention d'une activité synergique.

Les patients atteints du VIH, particulièrement ceux qui ont le SIDA, prennent beaucoup de médicaments et les interactions médicamenteuses sont nombreuses. Il est donc pertinent de connaître la pharmacocinétique des médicaments utilisés dans le cadre du traitement du VIH afin de limiter les interactions médicamenteuses et les effets secondaires qui entraînent l'échec à la HAART.

Les NRTI sont éliminés par les reins inchangés ou glucuronidés et ne sont pas métabolisés par les enzymes CYP. Le temps de la concentration maximale observée (T_{max}) est approximativement d'une heure. Le temps de demi-vie terminal des NRTI varie entre 0.5 et 3 heures. Même administrés aux 12 heures, les NRTI sont efficaces. Les clairances et les volumes de distribution des NRTI varient entre 0.2 et 0.8 L/h·kg et entre 0.5 et 1.2 L/kg, respectivement, à l'exception de la zidovudine qui a une clairance de 1.0 à 1.8 L/h·kg et un volume de distribution de 1.6 L/kg. La biodisponibilité (F) est bonne (de 50 à 90 %) à l'exception de la didanosine qui a une biodisponibilité d'approximativement 30 %, selon la dose. La liaison aux protéines plasmatiques est faible avec un taux de moins de 20 %.(Dasgupta and Okhuysen 2001; Anderson, Knoben et al. 2002; Schinazi, Hernandez-Santiago et al. 2006)

2.2. Inhibiteurs de la protéase

Au début des années 1990, de nombreuses recherches ont été effectuées pour trouver une autre classe de médicaments contre le VIH. Les scientifiques s'entendaient alors pour dire qu'un inhibiteur de la protéase (PI) était la solution. C'est en 1995 que les deux premiers inhibiteurs de la protéase, le saquinavir et le ritonavir, ont été approuvés par la FDA.(CDC 1996) Depuis, huit PI ont vu le jour. Ils figurent au tableau 2.

Molécule active	Nom du médicament	Régime posologique
atazanavir	Reyataz®	2 x 200 mg aux 24 h pour patients naïfs ou 2 x 150 mg aux 24 h avec 100 mg ritonavir pour patients expérimentés
fosamprévir calcium	Lexiva®	1 x 700 mg aux 12 h avec 100 mg ritonavir ou 2 x 700 mg aux 12 h ou 2 x 700 mg aux 24 h avec 100 mg ritonavir
indinavir	Crixivan®	2 x 400 mg aux 8 h
lopinavir avec ritonavir	Kaletra®	400/100 mg lopinavir/ritonavir aux 12 h ou 800/200 mg lopinavir/ritonavir aux 24 h
nelfinavir mésylate	Viracept®	1250 mg aux 12 h ou 750 mg aux 8 h
ritonavir	Norvir®	6 x 100 mg aux 12 h
saquinavir mésylate	Invirase®	1000 mg aux 12 h avec 100 mg ritonavir
tipranavir	Aptivus®	2 x 250 mg aux 12 h avec 200 mg ritonavir

Tableau II : Liste des inhibiteurs de la protéase

La protéase du VIH est une protéase aspartyl exprimée à partir d'une partie de la polyprotéine *gag-pol*. (Pearl and Taylor 1987) La protéase cible et coupe des séquences spécifiques d'acides aminés dans les polyprotéines *gag* et *gag-pol*. Trois des sites coupés par la protéase sont des liaisons phényle-alanine, alanine-proline et tyrosine-proline qui ne sont pas des sites typiques des protéases retrouvées chez l'humain. (Flexner 1998) Ce clivage des polyprotéines crée au moins six protéines dont les protéines p24, p17 et p7 qui servent à la structure du virion et à l'emballage de l'ARN. (Flexner, Broyles et al. 1988; Henderson, Bowers et al. 1992) Ce

processus se produit simultanément à la germination du virion ou peu de temps après.(Overton, McMillan et al. 1990)

La majorité des PI ressemble à des morceaux de protéines contenant un analogue synthétique de la séquence phényl-proline coupée par les protéases du VIH. Par conséquent, les protéases coupent les analogues synthétiques au lieu des polyprotéines, ce qui bloque l'activité de la protéase du VIH, empêchant ainsi le virus de se reconstituer de manière fonctionnelle et d'infecter d'autres cellules.(Clavel and Hance 2004) Les inhibiteurs de protéase sont donc utiles dans la prévention d'infection subséquente de cellules par le VIH mais ne peuvent avoir aucun effet sur les cellules qui ont déjà l'ADN du virus intégré à leur génome.

La pharmacocinétique des PI est bien différente de celle des NRTI et cause beaucoup plus d'interactions médicamenteuses. En général, les PI sont métabolisés par les enzymes CYP, notamment les CYP3A intestinaux et hépatiques, mais aussi les CYP2C9 et CYP2D6 hépatiques. Les PI sont des substrats pour les transporteurs intestinaux ABCB1 (anciennement appelée glycoprotéine P ou Pgp) et sont souvent associés à un effet de premier passage très important.(Barry, Mulcahy et al. 1999; Anderson, Knoben et al. 2002; King, Wynn et al. 2004) Ces caractéristiques font en sorte qu'ils ont en général une faible biodisponibilité. En effet, le saquinavir (capsule dure) a une biodisponibilité de seulement 4 %.(Anderson, Knoben et al. 2002) La biodisponibilité des PI est généralement affectée par la nourriture (p. ex., six fois plus élevée pour le saquinavir).(Samuel, Bettiker et al. 2006) Les paramètres pharmacocinétiques calculés des PI sont associés à une grande variabilité interindividuelle. Les PI ont un Tmax d'environ quatre heures et un temps de

demi-vie terminal variant entre 2 et 8 heures. Ils ont une très forte liaison aux protéines plasmatiques (c.-à-d., de 90 % à 99 %). La seule exception est l'indinavir qui a une liaison aux protéines plasmatiques de 60 %.(Flexner 1998) La forte liaison aux protéines plasmatiques et la faible biodisponibilité des PI exigent que de fortes doses soient administrées aux patients pour assurer leur efficacité.

2.2.1 Ritonavir

Les inhibiteurs de la protéase ne sont pas seulement des substrats des enzymes CYP et de certains transporteurs, mais en sont aussi de puissants inhibiteurs ou parfois des inducteurs.(Yeh, Gaver et al. 2006) Le ritonavir est le PI qui cause le plus d'interactions médicamenteuses. Tel que mentionné dans la section 2.1, de faibles doses de ritonavir, inférieures à la dose efficace, sont souvent utilisées avec d'autres PI. De faibles doses de ritonavir sont administrées pour inhiber les transporteurs intestinaux ABCB1 ainsi que les CYP3A intestinaux et hépatiques, les CYP2D6 hépatiques et, possiblement, des CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 hépatiques de manière à augmenter la biodisponibilité des PI coadministrés avec le ritonavir.(Kumar, Rodrigues et al. 1996; Drewe, Gutmann et al. 1999; Olson, Scadden et al. 2002) Comme la thérapie de la HAART comporte généralement l'utilisation de PI et la coadministration de ritonavir à ces PI, il arrive souvent que le ritonavir soit administré dans le cadre de ce régime. Il faut donc tenir compte des effets du ritonavir sur la pharmacocinétique des autres médicaments utilisés par les patients atteints du VIH, surtout dans la phase de développement d'un nouveau médicament contre le VIH.

Le ritonavir est un puissant inhibiteur des transporteurs « efflux » comme le ABCB1.(Drewe, Gutmann et al. 1999) Les conséquences sont nombreuses et comprennent l'augmentation de la biodisponibilité d'un médicament dont la biodisponibilité est dépendante des transporteurs intestinaux; l'augmentation du temps de demi-vie d'un médicament secrété dans l'urine par ces transporteurs; l'augmentation du volume apparent de distribution; et l'augmentation des concentrations de médicaments à certains sites d'action, par exemple, les concentrations de saquinavir dans le liquide céphalorachidien. Le ritonavir est aussi un puissant inhibiteur des CYP3A intestinaux et hépatiques, un inhibiteur important des CYP2D6 hépatiques et, possiblement, des CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2 hépatiques.(von Moltke, Greenblatt et al. 1998) Il a pour incidences d'augmenter la biodisponibilité des médicaments métabolisés par les CYP3A intestinaux; d'augmenter la biodisponibilité des médicaments avec un effet de premier passage important; de diminuer la clairance des médicaments métabolisés par le foie; et par le fait même d'entraîner une augmentation des concentrations. Des études de cas ont révélées que le ritonavir pouvait agir comme un inducteur de la glucuronide transférase et possiblement des CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2.(Yeh, Gaver et al. 2006) L'induction a un effet contraire a celui de l'inhibition et se traduit par à une augmentation de la clairance et par une diminution des concentrations des médicaments métabolisés par ces enzymes. Il y a aussi lieu de noter que le ritonavir a une forte liaison aux protéines plasmatiques (plus de 98 %) et que cette liaison pourrait entraîner un déplacement de médicaments à forte liaison aux protéines

plasmatiques. D'autres recherches l'ont d'ailleurs démontré.(Gerber, Rosenkranz et al. 2001)

2.2.2 Lopinavir

Le lopinavir est un médicament qui est souvent administré chez des sujets atteints du VIH-1. Lorsque c'est le cas, il faut en évaluer les effets sur la pharmacocinétique des autres médicaments utilisés, incluant tout nouveau médicament en phase de développement. Comme, le lopinavir est toujours administré avec le ritonavir, il est difficile de distinguer les effets du lopinavir sur la PK des autres médicaments utilisés de ceux du ritonavir.

Le lopinavir est un inhibiteur des transporteurs « efflux », comme le ABCB1, plus puissant que le ritonavir.(Storch, Theile et al. 2007) La coadministration de ces deux médicaments a un effet très important, et vraisemblablement additif sur l'inhibition des transporteurs. Cette inhibition augmente la biodisponibilité d'un médicament dépendante des transporteurs intestinaux; augmente le temps de demi-vie d'élimination d'un médicament sécrété dans l'urine par ces transporteurs et peut augmenter les concentrations de médicaments à certains sites d'action. Le lopinavir est aussi un inhibiteur des CYP3A hépatiques.(Piscitelli and Gallicano 2001) Comme dans le cas du ritonavir, cet inhibiteur diminue la clairance des médicaments métabolisés par le foie et augmente leurs concentrations. Le lopinavir a une forte liaison aux protéines plasmatiques (plus de 98 %) chez les sujets sains et les patients atteints du VIH-1.(Hurst and Faulds 2000) Cette forte liaison tout comme celle du ritonavir pourrait amplifier un déplacement de médicaments à forte liaison aux protéines plasmatiques.

2.3. Autres médicaments contre le VIH

Il existe d'autres classes de médicaments dans la lutte contre le VIH, mais ils n'ont pas fait l'objet de la présente recherche. En voici cependant une brève description. La troisième classe de médicaments la plus souvent utilisée est celle des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI). Contrairement aux NRTI, les NNRTI n'ont pas besoin d'être phosphorylés pour être actifs. Ils inhibent la transcriptase inverse en se liant directement à l'enzyme de façon non compétitive. Cette liaison provoque un changement conformationnel de l'enzyme qui la rend non fonctionnelle. (Hsiou, Ding et al. 1996) Le névirapine (Viramune®) est le premier médicament de cette classe approuvé par les autorités américaines en 1996. Deux autres médicaments appartiennent à cette classe : l'éfavirenz (Sustiva®) et le delavirdine mésylate (Rescriptor®). Les NNRTI sont parfois utilisés en combinaison avec les NRTI au lieu des inhibiteurs de la protéase.

Deux autres médicaments sont actuellement disponibles pour les patients atteints du VIH. Le premier est le ténofovir disoproxil fumarate (Viread®) qui est un inhibiteur nucléotide de la transcriptase inverse (NtRTI), approuvé en 2001. Ce médicament fonctionne de la même façon que les NRTI. Son action dépend d'une seule transformation. Le deuxième et le plus récent est l'enfuvirtide (Fuzeon®), qui a été approuvé en 2003. Il fait partie d'une nouvelle classe de médicaments et empêche le VIH de pénétrer dans les cellules CD₄. Ce médicament agit sur le domaine répétitif de la gp41, prévenant ainsi la fusion du VIH à la cellule hôte.

3. Mutations

L'enzyme transcriptase inverse du VIH produit plusieurs erreurs dans la transcription. Ces erreurs ou mutations dans la transcription peuvent entraîner une résistance à certains médicaments. Cette résistance à un ou plusieurs médicaments peut être attribuable à un virus qui n'a qu'une seule ou plusieurs mutations. Les mutations se produisent naturellement dans tous les organismes qui se reproduisent et ne sont pas la conséquence de la multithérapie antirétrovirale. Plus il y a de virus qui se reproduisent, plus il y a de mutations qui se produisent. À l'inverse, en ramenant les niveaux de virus sous le seuil de détection, on diminue les probabilités de mutations. C'est pourquoi il est impératif que les patients atteints du VIH prennent leurs médicaments de la façon prescrite afin de limiter la reproduction du VIH. Or, comme il a été mentionné précédemment, plus de 50 % des patients ne suivent pas leur régime tel que prescrit. (d'Arminio Monforte, Lepri et al. 2000; Wright 2000) Par conséquent, les concentrations de médicaments tombent sous le seuil d'efficacité, facilitant ainsi la croissance des virus mutés. Pour augmenter le taux de réussite de la HAART, il est essentiel que les futurs travaux de recherche portent sur de nouveaux médicaments aux concentrations réduites et efficaces, moins coûteux, plus faciles à administrer, accessibles à tous, et ayant moins d'effets secondaires.

La souche de type sauvage du VIH contient un génome spécifique de nucléotides qui code les protéines du VIH. Quand une mutation se produit, la séquence codée des acides aminés des protéines subit un changement. La nomenclature d'une mutation est basée sur la position de la mutation sur la protéine et sur les acides aminés qui sont substitués. Un exemple de mutation est le

M184V.(Little, Holte et al. 2002; Wainberg, Brenner et al. 2005) Lorsque survient cette mutation résistante à la lamivudine, l'acide aminée valine (V) se substitue à la méthionine (M) au codon 184 de l'enzyme transcriptase inverse. La T69S-S-S est un autre exemple de mutation résistante à plusieurs NRTI. Dans ce cas, la thréonine (T) du codon 69 est remplacée par une série de trois sérines.

Aucun médicament actuel contre le VIH n'offre une protection absolue contre tous les virus mutés du VIH. Il y a des mutations simples qui n'entraînent aucune résistance aux médicaments, mais en provoquent une lorsque combinées à d'autres. Mes travaux de recherche portent sur deux études de courtes durées (administration médicamenteuse maximale de 21 jours) où seules les classes de médicaments NRTI et PI ont été administrées et où aucune mutation n'a été relevée ou signalée. Voici cependant quelques mutations connues et relativement fréquentes susceptibles de rendre les NRTI ou les PI inefficaces.(Little, Holte et al. 2002; Gonzales, Wu et al. 2003; Wainberg, Brenner et al. 2005; Winters and Merigan 2005) Dans le cas des NRTI, les mutations T215Y/D/S/E, M184V/I, T69S, V118I ou E44D sont susceptibles de rendre inefficaces un ou plusieurs des médicaments suivants : abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine ou zidovudine. Pour les PI, les mutations L90M, I84V, V82A/F/T/S, G28V ou M46I sont susceptibles de rendre inefficaces un ou plusieurs des médicaments suivants : amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir ou saquinavir.

CHAPITRE II : OBJECTIFS DES TRAVAUX

Cette recherche avait pour but de déterminer la pharmacocinétique de l'elvucitabine coadministré avec le Kaletra® chez les humains VIH-1 positifs. Médicament expérimental, l'elvucitabine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Les médicaments de cette classe diminuent la réplication du virus VIH-1 en arrêtant prématurément la transcription de l'acide ribonucléique messenger. L'impact de l'infection au VIH-1 et de la coadministration du Kaletra® sur la pharmacocinétique de l'elvucitabine a aussi été évalué en utilisant des données obtenues auprès de sujets sains lors d'une étude clinique préalable. Tel que précisé dans la brochure de l'investigateur, les caractéristiques connues de l'elvucitabine avant cette recherche étaient les suivantes :

- biodisponibilité approximative de 50 % (déterminée dans une étude non-GLP chez des chiens);
- augmentation de l'exposition liée à la dose dans des études chez la souris, le rat et le chien;
- volume de distribution chez les chiens de 0.75 L/kg;
- liaison aux protéines plasmatiques de moins de 10 %;
- temps de demi-vie terminal de plus de 30 heures chez les humains basé sur des échantillonnages de 48 heures;
- délai et réduction de l'absorption chez l'humain lorsque administré avec un repas;

- métabolisation intracellulaire *in vitro* en forme monophosphate, diphosphate et triphosphate comme d'autres médicaments de cette classe (le métabolite triphosphate a un temps de demi-vie d'au moins 20 heures);
- aucun autre métabolite significatif identifié *in vitro* (comme dans le cas d'autres médicaments de cette classe qui ne sont pas métabolisés par les CYP);
- non-inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4;
- non-inducteur des CYP1A2, CYP 2C9 et CYP3A4/5.

Une première étude a été menée pour déterminer la cinétique de l'elvucitabine à doses répétées avec coadministration du Kaletra® dans une population atteinte du VIH-1. L'elvucitabine est administré une fois par jour ou à tous les deux jours durant 21 jours, tandis que le Kaletra® (lopinavir/ritonavir) est administré deux fois par jour jusqu'au plus 35 jours. Les doses d'elvucitabine administrées dans cette étude sont de 5 ou de 10 mg une fois par jour, ou de 20 mg à tous les deux jours.

Une deuxième étude a permis de caractériser l'effet du ritonavir sur la cinétique de l'elvucitabine chez l'humain non infecté au VIH-1. Une dose unique de 20 mg d'elvucitabine a été administrée seule ou en combinaison avec 300 mg de ritonavir, un inhibiteur de la protéase. Tel que décrit dans la section 2.2.1, le ritonavir est associé à des modifications de la cinétique de plusieurs médicaments. Pour connaître l'impact du ritonavir sur la cinétique de l'elvucitabine, il est préférable d'utiliser des données obtenues auprès d'une population saine plutôt qu'auprès de

sujets atteints du VIH, la maladie étant un facteur susceptible de modifier la cinétique d'un médicament.

Pour déterminer la pharmacocinétique de l'elvucitabine (un médicament expérimental), deux méthodes d'analyse pharmacocinétique ont été utilisées :

- l'analyse noncompartimentale

Cette méthode a été utilisée dans l'étude à doses répétées chez des humains VIH-1 positifs et dans l'étude à dose unique chez des sujets sains. Pour l'étude à doses répétées, la pharmacocinétique de l'elvucitabine administré avec le Kaletra® a été déterminé au premier jour et au 21^e jour de l'administration. Pour l'étude à dose unique, la pharmacocinétique de l'elvucitabine a été déterminé par suite d'une administration seule ou combiné avec le ritonavir.

- l'analyse compartimentale (utilisant une approche de population)

Cette méthode a été utilisée dans les deux études pour déterminer la pharmacocinétique de population de l'elvucitabine administré seule, en combinaison avec le ritonavir ou à doses répétées avec coadministration du Kaletra®. La pharmacocinétique de population a été utilisée dans le cadre de ces travaux de recherche pour mieux comprendre la variabilité des paramètres pharmacocinétiques.

Les résultats de la pharmacocinétique de population permettront de prédire les concentrations plasmatiques de l'elvucitabine administré par voie orale chez l'humain.

CHAPITRE III : MÉTHODOLOGIE

1. Études cliniques

Dans le cadre des deux études cliniques, qui sont exposées dans les paragraphes suivants, de l'elvucitabine a été administré pour en déterminer la pharmacocinétique.

1.1. Étude à doses répétées d'elvucitabine chez des sujets atteints du VIH-1

Dans cette étude à doses croissantes à laquelle ont pris part trois cohortes de huit sujets, des doses répétées d'elvucitabine ont été administrées avec le Kaletra® (400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir). L'elvucitabine a été administré une fois par jour ou à tous les deux jours, pendant vingt-et-un jours, et le Kaletra®, deux fois par jour pendant vingt-et-un ou trente-cinq jours comme suit :

	Elvucitabine (à revêtement gastro-résistant)	Kaletra® (400 mg de lopinavir / 100 mg de ritonavir)
Cohorte 1 (n=8)	1 x 5 mg <i>qd</i> pendant 21 jours	<i>bid</i> pendant 21 jours
Cohorte 2 (n=8)	2 x 5 mg (10 mg) <i>qd</i> pendant 21 jours	<i>bid</i> pendant 35 jours
Cohorte 3 (n=8)	4 x 5 mg (20 mg) q48 h pendant 21 jours	<i>bid</i> pendant 35 jours

L'elvucitabine était administré sous forme de comprimés à revêtement gastro-résistant contenant 5 mg d'elvucitabine, à raison de un à quatre comprimés par dose. Le Kaletra® était administré sous forme de capsules contenant 133.3 mg de lopinavir et 33.3 mg de ritonavir, à raison de trois capsules par dose. L'elvucitabine était administré le matin aux sujets strictement à jeun depuis la veille. Il leur était interdit de manger dans les 30 minutes suivant la prise du médicament. Les doses de

Kaletra® ont été administrées lors des repas. Les doses de Kaletra® et d'elvucitabine n'étaient jamais administrées simultanément. Les doses matinales de Kaletra® étaient administrées deux heures après les doses d'elvucitabine. Les sujets devaient se rendre à la clinique la veille du premier et du 21^e jours de traitement et y demeurer au moins vingt-quatre heures après avoir reçu leurs doses de Kaletra® et d'elvucitabine. Seule l'administration des doses aux jours 1 et 21 et des doses matinales au jour 2 étaient sous surveillance clinique. Toutes les autres doses étaient autoadministrées. Les doses ont été administrées dans deux sites cliniques dont un à Berlin (Allemagne) et l'autre à Utrecht (Pays-Bas).

Les vingt-quatre (24) sujets, âgés de 23 à 62 ans, ont tous complété l'étude. Les niveaux de VIH-1 étaient modérés (de 3.6 à 5.6 log₁₀ copies d'ARN VIH / mL). Dans le cas des deuxième et troisième cohortes, la période d'administration des doses de Kaletra® a été prolongée de vingt-et-un à trente-cinq jours en raison de la longue demi-vie de l'elvucitabine. Tel que présenté dans la section résultats / article, la demi-vie de l'elvucitabine est de 100 heures environ. Compte tenu de la longue demi-vie de ce médicament, il est normal que les concentrations demeurent détectables plusieurs jours après la dernière dose. La demi-vie du lopinavir et du ritonavir est courte (de 3 à 6 heures). Les concentrations de ces médicaments sont, par conséquent, rapidement éliminées. Pendant plusieurs jours, seules les concentrations d'elvucitabine sont détectables et équivalent essentiellement à une monothérapie. Au fil du temps, ces concentrations tomberont sous le seuil d'efficacité, et ce, pour une période prolongée. Pour éviter les risques de mutation

engendrés par ces concentrations, la période d'administration des doses de Kaletra® a été prolongée.

Pour mesurer les concentrations d'elvucitabine, des échantillons sanguins ont été prélevés avant l'administration des doses prévues aux jours 1 et 21 et à 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 7, 11, 12 et 24 heures après ces doses. D'autres échantillons ont aussi été prélevés aux jours 3, 7, 10, 14, 25, 28 et 35. L'elvucitabine était mesurée dans le plasma par chromatographie liquide / spectrométrie de masse (LC/MS) avec une limite de détection de 0.1 ng/mL.

1.2. Étude à dose unique d'elvucitabine chez des sujets sains

Randomisée en chassé-croisé, cette étude portait sur trois périodes. Les trois traitements étaient les suivants : une dose unique d'un comprimé de 20 mg d'elvucitabine à revêtement gastro-résistant administré seule; une dose unique de trois capsules de 100 mg (300 mg) de ritonavir administrée seule; ou une dose unique d'un comprimé de 20 mg d'elvucitabine à revêtement gastro-résistant coadministré avec trois capsules de 100 mg (300 mg) de ritonavir. Toutes les doses ont été administrées avec 240 mL d'eau. L'étude avait pour but de déterminer s'il y avait une interaction entre l'elvucitabine et le ritonavir lorsqu'ils étaient coadministrés. Ici cependant, il importait d'étudier l'impact du ritonavir sur l'elvucitabine en se servant des données (concentrations et doses) produites au cours des deux périodes d'administration de l'elvucitabine. Trente (30) sujets sains (vingt-deux hommes et huit femmes), âgés de 19 à 55 ans, ont pris part à l'étude. Vingt-neuf (29) l'ont complétée. Le sujet 25 n'a pu compléter la troisième période, au cours de laquelle il était destiné à recevoir une

dose de 20 mg d'elvucitabine administrée seule. Comme le sujet n'a pas reçu sa dose unique d'elvucitabine, il a été impossible de déterminer l'impact du ritonavir sur l'elvucitabine. Le sujet a donc été exclu des analyses pharmacocinétiques.

Les doses d'elvucitabine et de ritonavir ont été administrées dans une clinique à Lincoln (Nebraska), aux États-Unis. L'elvucitabine était administré aux sujets strictement à jeun depuis la veille. Une fois le médicament administré, il leur était interdit de manger pendant quatre heures et de boire pendant une heure. La consommation de caféine, d'alcool, de pamplemousses (dont les jus faits à partir de ce fruit) et de médicaments était également interdite avant la dose (temps précisé dans le protocole pour chacun des énoncés) et durant le prélèvement des échantillons. Pour mesurer les concentrations d'elvucitabine, des échantillons sanguins ont été prélevés avant l'administration du médicament et à 1, 2, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72, et 96 heures après la dose. Les sujets sont demeurés à la clinique trente-six heures après la dose et sont revenus pour leurs échantillons de 48, 72 et 96 heures.

2. Analyses pharmacocinétiques

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme et la pharmacodynamie (PD) celle des effets des médicaments sur l'organisme. C'est la relation entre les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui détermine le niveau d'activité du médicament. Pour comprendre la relation PK/PD, il faut avant tout déterminer la pharmacocinétique du médicament. Pour ce faire, il importe de caractériser l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination

du médicament. La détermination du métabolisme d'elvucitabine ne faisait pas partie de cette recherche. L'elvucitabine est principalement éliminée inchangée dans l'urine et seule une infime portion subit une transformation intracellulaire en molécule triphosphorylée, ce qui est propre aux NRTI. La caractérisation de la PK permet d'établir les concentrations théoriques aux sites d'activité. Si les concentrations plasmatiques et celles aux sites d'activité sont en équilibre, on peut alors définir la relation PK/PD en fonction des concentrations plasmatiques. Les méthodes compartimentales et noncompartimentales permettent de caractériser l'absorption, la distribution et l'élimination d'un médicament. Présentées dans les deux sections suivantes, ces deux méthodes ont été utilisées pour déterminer la PK de l'elvucitabine.

2.1. Analyse noncompartimentale

Les paramètres noncompartimentaux se calculent par l'interpolation et l'extrapolation des concentrations sur un graphique des concentrations en fonction du temps. Les paramètres pharmacocinétiques qui doivent être bien caractérisés sont la concentration maximale observée (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC). Deux types d'AUC doivent être calculés, soit l'aire sous la courbe du temps zéro jusqu'à la dernière concentration détectable (AUC 0-t) et l'aire sous la courbe extrapolée jusqu'à l'infini (AUC_{inf}). Les paramètres AUC 0-t et AUC_{inf} reflètent l'exposition de l'organisme au médicament tandis que le paramètre C_{max} reflète à la fois la vitesse d'absorption et l'exposition de l'organisme au médicament. Il faut préciser que l'on doit avoir suffisamment de concentrations dans la phase terminale pour

calculer de façon robuste le temps de demi-vie permettant ainsi une bonne caractérisation de l'AUCinf. Le calcul des autres paramètres pharmacocinétiques noncompartimentaux est basé sur les paramètres d'AUC et de Kel. Par exemple, les paramètres indépendants de clairance (CL/F) et de volume de distribution (lequel est estimé par le paramètre Varea après l'administration d'une dose orale) sont calculés en fonction des formules suivantes : $Dose/AUC_{inf}$ et $Dose/(AUC_{inf} * kel)$, respectivement.

L'analyse noncompartimentale est simple. Pour qu'elle soit robuste, il faut disposer de suffisamment de concentrations (cinq échantillons par exemple) dans chacune des trois phases de la pharmacocinétique du médicament, soit l'absorption, la distribution et l'élimination. Une incertitude expérimentale (p.ex., la variabilité de l'analyse analytique, les erreurs expérimentales cliniques, la variabilité de la dose administrée, *etc.*) est associée à chacune de ces concentrations, mais ne contribue pas à la variabilité de l'AUC globale. En effet, les erreurs s'annulent entre les nombreux prélèvements obtenus (15 échantillons au minimum après l'administration d'une dose unique). En d'autres termes, la variabilité expérimentale peut se traduire par une surévaluation d'une concentration, mais aussi d'une sous-évaluation d'une autre concentration. Comme l'ensemble des erreurs des concentrations s'annule, la variabilité globale de l'AUC n'est pas affectée par la variabilité de l'erreur expérimentale des concentrations.

Pour l'étude à doses répétées d'elvucitabine chez des sujets atteints du VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques d'elvucitabine dans le plasma calculés au jour 1 étaient l'aire sous la courbe du temps zéro jusqu'à vingt-quatre heures (AUC 0-24), le

C_{max} , le temps de la concentration maximale observée (T_{max}), la concentration minimale observée mesurée 24 heures après la dose (C_{24}). Pour le jour 21, les mêmes paramètres qu'au jour 1 ainsi que la constante d'élimination terminale apparente (K_{el}) et le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) ont été calculés. Dans cette étude, les sujets de la troisième cohorte ont reçu une dose aux 48 heures et non aux 24 heures comme les sujets des deux premières cohortes. À supposer que les concentrations étaient à l'équilibre au jour 21, l'aire sous la courbe sous l'intervalle de dosage (AUC 0- τ) et la concentration minimale sur l'intervalle de dosage (C_{min}) auraient dû généralement été calculées, mais ne l'ont pas été pour les deux raisons suivantes. Comme la demi-vie de l'elvucitabine est longue, on ne pouvait pas présumer que les concentrations seraient à l'équilibre (lequel est atteint au bout de 5 à 7 temps de demi-vie) et aucun échantillon n'a été prélevé 48 heures après la dose du jour 21 dans le cas de la troisième cohorte. L'AUC 0- τ et la C_{min} n'ont pu être caractérisées pour les trois cohortes. Cependant, pour comparer les résultats du jour 1 au jour 21 entre les trois cohortes, l'AUC 0- τ et la C_{min} ont été remplacées par l'AUC 0-24 et la C_{24} (concentration observée à 24 heures) après la dose pour toutes les cohortes.

Les paramètres PK noncompartimentaux ont été calculés de la façon suivante :

AUC 0-24	L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (C) en fonction du temps (t) calculée du temps zéro jusqu'à 24 heures après la dose aux jours 1 et 21. L'AUC est calculée suivant la méthode trapézoïdale linéaire dont le résultat est la somme de l'aire des trapèzes entre deux concentrations selon l'équation suivante : $(t_2-t_1)(C_1-C_2)/2 + \dots + (t_n-t_{n-1})(C_{n-1}-C_n)/2$, où n est la concentration à 24 heures
C _{max}	La concentration maximale observée après les jours 1 et 21
T _{max}	Le temps observé correspondant au C _{max}
C ₂₄	Concentration observée 24 heures après la dose aux jours 1 et 21
Kel	La constante d'élimination terminale de premier ordre calculée à partir d'un graphique semi-logarithmique de la concentration plasmatique en fonction du temps. La valeur représente la pente de la droite en utilisant les concentrations dans la phase terminale linéaire et est calculée par analyse des moindres carrés de la régression linéaire. Ce paramètre a été calculé seulement pour la dose administrée au jour 21 en utilisant les concentrations prélevées aux jours 25, 28 et 35 (de 96 à 336 heures suivant la dose au jour 21)
T _{1/2}	La demi-vie d'élimination terminale calculée en utilisant la formule $\ln(2)/kel$ qui représente le temps nécessaire pour l'élimination de 50 % du médicament par le corps

L'absorption en période de latence (c.-à-d., avant que les concentrations systémiques soient détectables), les concentrations sous la limite de la quantification (BLQ) ont été mises à zéro avant la première concentration détectable au jour 1. Toutes les autres valeurs BLQ ont été exclues de l'analyse car leur mise à zéro sous-estimerait à tort l'AUC.

2.2. Analyse compartimentale

L'analyse compartimentale est la base fondamentale de la pharmacocinétique. Cette analyse consiste à trouver un modèle mathématique et statistique le plus simple possible qui puisse expliquer des données expérimentales tout en restant compatible avec la réalité physiologique. Ce modèle hypothétique peut contenir plusieurs compartiments. Chaque compartiment représente un groupe de tissus ou d'organes avec des flux sanguins similaires. Le premier compartiment, aussi connu comme le compartiment central, peut comprendre le plasma et les tissus richement vascularisés, tel que le rein. Le second compartiment, aussi connu comme le compartiment périphérique, peut comprendre les autres tissus avec lesquels les échanges se font plus lentement tel que les os. Le mouvement du médicament entre les compartiments est représenté par des constantes.

L'analyse compartimentale est beaucoup plus complexe que l'analyse noncompartimentale. Dans le cas d'une analyse compartimentale individuelle, les résultats des ajustements de concentrations sont plus sensibles à la variabilité expérimentale des concentrations. Les ajustements sont dépendants de la méthode des moindres carrés. Une erreur importante dans la mesure de la concentration peut avoir un impact significatif sur les ajustements et, en conséquence, sur les paramètres PK.

2.2.1 Types d'analyses compartimentales

La première étape de l'analyse compartimentale consiste à déterminer la méthode à utiliser pour élaborer un modèle pharmacocinétique. Les analyses compartimentales utilisent fréquemment des modèles mamillaires ou physiologiques. Les modèles mamillaires ont été utilisés ici. Ceux physiologiques n'ont pas été retenus puisque que les liaisons aux protéines plasmatiques, les flux sanguins et les concentrations de médicament dans les tissus (l'elvucitabine est un médicament en phase I de développement) n'étaient pas connus au moment de cette recherche. En plus, les modèles physiologiques sont plus compliqués sans être nécessairement plus utiles. Les modèles mamillaires peuvent être décrits par un compartiment central lié ou non à d'autres compartiments périphériques. Certaines suppositions sont à la base de ces modèles. On assume par exemple que le médicament se distribue instantanément de façon homogène à l'intérieur de chaque compartiment. Le compartiment central, à partir duquel l'élimination s'effectue, est celui qui représente le plasma et les organes hautement perfusés, comme le rein.

2.2.2 Construction du modèle

La première partie de l'analyse compartimentale de l'elvucitabine consistait en une analyse individuelle à l'aide du programme ADAPT-II® Release IV.(D'Argenio and Schumitzky 1997) La complexité de la pharmacocinétique du médicament détermine la complexité du modèle qui sera choisi. Chaque modèle contient deux types de paramètres, soit les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres de variance. Pour bien caractériser ces paramètres, il faut qu'il y ait au

moins une donnée de plus que de paramètres, sinon l'analyse individuelle serait basée sur un échantillonnage pauvre et ne serait pas robuste. Ici, le nombre de données était toujours supérieur au nombre de paramètres décrits par les modèles. Le modèle a été construit par étapes en débutant par un modèle simple contenant un minimum de paramètres. Si l'ajustement des concentrations plasmatiques n'était pas adéquat, des paramètres supplémentaires étaient ajoutés au modèle modifié, jusqu'à l'obtention d'une modélisation acceptable. Tous les modèles compartimentaux testés étaient exprimés sous forme d'équations différentielles.

La variation en fonction du temps des données expérimentales, comme les concentrations plasmatiques, est établie à l'aide des paramètres pharmacocinétiques. Or, comme dans le cas de l'analyse noncompartimentale, chaque concentration comporte une erreur dont il faut décrire la variance. L'erreur entre les valeurs prédites et observées est attribuable à l'incertitude expérimentale, mais aussi aux imprécisions du modèle, et se traduit comme suit :

$$z(t_j) = y(t_j) + v(t_j)$$

où

$z(t_j)$ représente la valeur observée au temps j

$y(t_j)$ représente la valeur prédite par le modèle au temps j

$v(t_j)$ représente l'erreur associée à la concentration au temps j

Lorsque l'on utilise la méthode du maximum de vraisemblance avec ADAPT-II®, on présume que l'erreur est normalement distribuée avec une moyenne de zéro. La variance doit être définie par l'utilisateur. Le modèle de variance utilisé pour tous

les modèles avait une composante additive et une autre proportionnelle. Il est présenté ci-dessous:

$$\text{var}\{v(t_j)\} = (\sigma_{\text{inter}} + \sigma_{\text{slope}} y(t_j))^2$$

où

σ_{inter} représente l'ordonnée à l'origine du modèle de variance et est la composante additive de l'erreur

σ_{slope} représente la pente du modèle de variance et est la composante proportionnelle de l'erreur.

Les équations différentielles ont été résolues à l'intérieur d'ADAPT-II à l'aide de l'algorithme *Livermore Solver for Ordinary Differential equations with Automatic method switching for stiff and nonstiff problems* (LSODA). Les paramètres pharmacocinétiques et de variance ont été estimés en utilisant l'option du maximum de vraisemblance (*maximum likelihood* - ML). Cette option assume que les erreurs additives sont indépendantes et normalement distribuées. Les paramètres du modèle pharmacocinétique (α) et du modèle de variance (β) sont simultanément estimés pour maximiser la fonction ML. Ces estimations sont établies en minimisant le négatif du logarithme du maximum de vraisemblance (O_{NLL}) tel que présenté ci-dessous :

$$O_{\text{NLL}} = l \cdot m \cdot \ln(2\pi) / 2 + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m \left[\frac{(Z_i(t_j) - y_i(\alpha, t_j))^2}{g_i(\alpha, t_j, \beta)} + \ln g_i(\alpha, t_j, \beta) \right]$$

où

i est le type de données de 1 à l . Pour cette recherche, $i = 1$.

j est le nombre d'échantillons de 1 à m

$(Z_i(t_j) - y_i(\alpha, t_j))^2$ est le carré de l'écart entre les données prédites et observées

g_i est la pondération pour les concentrations prédites et la pondération est la variance $\text{var}\{v(t_j)\}$.

2.2.3 Sélection du modèle

Le modèle pharmacocinétique final d'optimisation repose sur la loi de la parcimonie selon laquelle le modèle le plus simple possible qui puisse rendre compte des données cliniques (toutes les doses administrées et les concentrations prélevées) soit choisi. Les différents critères de discrimination pour l'évaluation des différents modèles sont présentés ci-dessous :

Fonction objective

La fonction objective est minimisée avec l'algorithme Nelder-Mead Simplex en utilisant une méthode des moindres carrés estimée selon l'option du maximum de vraisemblance mentionnée dans la section 2.2.2. Les valeurs des paramètres PK et de variance sont ajustées pour obtenir des concentrations prédites le plus près des concentrations observées, et ainsi réduire la fonction objective. Celle-ci n'a aucune pénalité pour la complexité du modèle et ne peut donc pas être le seul critère considéré pour déterminer le choix du modèle. En théorie, si deux modèles similaires sont comparés mais que l'un de ces deux modèles a plus de paramètres (p.ex., un modèle à trois compartiments versus un modèle à deux compartiments), la fonction objective devrait être égale ou inférieure pour le modèle comportant plus de

paramètres, sans nécessairement vouloir dire que ces ajustements soit justifiés. Il est donc préférable d'avoir un critère de discrimination qui tienne compte de la complexité du modèle comme celui du critère d'Akaike.

Critère d'Akaike

Le critère d'information de l'Akaike (*Akaike information criterion* - AIC) est similaire à la fonction objective, mais tient compte de la complexité du modèle en imposant une pénalité pour le nombre de paramètres. Tout comme la fonction objective, la valeur de l'AIC doit être minimisée. La pénalité qui se rajoute à la fonction objective est de deux fois le nombre de paramètres. Ce critère est préférable à la fonction objective et un des plus importants dans le choix du modèle. Dans ADAPT-II®, quand l'option du maximum de vraisemblance est utilisée, l'AIC est calculé comme suit : $2 * O_{NLL} + 2(p+q)$ où p est le nombre de paramètres PK et q est le nombre de paramètres de variance.

Coefficient de détermination (r^2)

Le coefficient de détermination permet d'avoir une idée globale de la qualité de l'ajustement du modèle. Il estime la proportion de la variabilité totale des concentrations observées expliquée par le modèle. La valeur du r^2 varie entre 0 et 1. Pour la sélection d'un modèle, le r^2 moyen de tous les sujets doit être le plus près possible de 1. Le r^2 est calculé comme suit dans ADAPT-II® :

$$r^2 = \frac{\sum_{j=1}^m ((y_i(\hat{\alpha}, t_j) - \bar{y}_i(\hat{\alpha}))(z_i(t_j) - \bar{z}_i))^2}{\sum_{j=1}^m (y_i(\hat{\alpha}, t_j) - \bar{y}_i(\hat{\alpha}))^2 \sum_{j=1}^m (z_i(t_j) - \bar{z}_i)^2}$$

où

i représente le type de données (de 1 à 1). Dans le cadre de cette recherche,

$i = 1$.

m est le nombre d'échantillons j

$\bar{y}_i(\hat{\alpha})$ et \bar{z}_i représente les moyennes des valeurs prédites et observées pour chaque observation.

Variabilité résiduelle

La variabilité résiduelle est une mesure combinée de la variabilité intra-individuelle, des erreurs expérimentales (erreurs dans le dosage et erreurs analytiques) ainsi que l'erreur associée au modèle. Le modèle choisi doit minimiser la variabilité résiduelle. Tout comme le critère d'AIC, la variabilité résiduelle est un critère de discrimination important. Elle est calculée en utilisant l'écart type et la moyenne des concentrations prédites.

$$CV = \frac{\sqrt{\text{Var}\{v(t_j)\}}}{\bar{y}_i} \times 100 = \frac{\sqrt{(\sigma_{\text{inter}} + \sigma_{\text{slope}} * \bar{y}_i)^2}}{\bar{y}_i} \times 100$$

où

$\text{var}\{v(t_j)\}$ est la variance modélisée par ADAPT-II®

\bar{y}_i est la moyenne des concentrations prédites.

Graphiques de l'ajustement des concentrations

Un critère déterminant le choix du modèle final est la qualité des ajustements des concentrations prédites en fonction des concentrations observées. Ce critère est qualitatif, mais peut souvent démontrer certains problèmes avec le modèle choisi. On peut voir par exemple que tous les critères quantitatifs démontrent qu'un modèle à trois compartiments est supérieur à celui à deux compartiments, mais que les concentrations prédites autour du Cmax soient trop élevées et non justifiées par rapport aux concentrations observées, ce qui peut démontrer un modèle « surparamétrisé » (employer plus de paramètres qu'il n'est nécessaire).

2.2.4 Analyse compartimentale de population

La deuxième étape de l'analyse compartimentale consiste en une analyse de population utilisant le modèle structural retenu à la première étape. Cette analyse de population a pour but de mieux évaluer les paramètres PK de population, la variabilité interindividuelle (variance) et intra individuelle des paramètres PK (variabilité résiduelle), et les paramètres PK individuels. La méthode de population tient compte simultanément des données de tous les sujets (concentrations et paramètres estimés).

Ceci minimise l'impact qu'une erreur expérimentale importante d'une concentration pourrait avoir sur l'ajustement du sujet en question. De plus, la méthode de population distingue la variabilité interindividuelle et la variabilité intra individuelle.

L'analyse de population dans le cadre de cette recherche a été réalisée à l'aide du programme IT2S® (Collins and Forrest 1995) en utilisant la modélisation à effets mixtes (*mixed-effect modeling*). La modélisation à effets mixtes est la plus complexe des méthodes de population et inclut des effets fixes, des effets aléatoires et des informations spécifiques aux individus (covariables). (Sheiner, Rosenberg et al. 1977; Sheiner, Stanski et al. 1979; Sheiner LB 1991) Les effets fixes et aléatoires sont les estimations des paramètres PK de population et les variabilités interindividuelles de ces paramètres PK, respectivement. Dans IT2S®, l'analyse compartimentale de population est effectuée en deux parties. Dans un premier temps, les paramètres pharmacocinétiques sont estimés pour chaque individu et dans un second temps, de nouveaux paramètres de population plus probables que les précédents sont calculés (moyennes, variances et covariances). Ces deux étapes constituent une itération de population. Le tout est recommencé dans des itérations successives pour raffiner les résultats des paramètres de population, ainsi que les paramètres individuels des sujets, et ce, jusqu'à convergence des résultats. Pour chaque individu, IT2S® utilise une méthode bayésienne «*Maximum a Posteriori Probability – MAP*» pour évaluer les paramètres PK et leur variance. Lors des estimations des paramètres individuels, la méthode bayésienne utilise une fonction objective, qui tient compte des résultats du sujet et des résultats de population. Il faut noter que plus un sujet a d'échantillons à modéliser, plus la portion attribuable aux données de cet individu va être importante.

Dans IT2S®, la première itération est dépendante des estimations des paramètres de population (moyenne et variance) obtenues par la méthode du maximum de vraisemblance. Ces estimations sont les moyennes ou les médianes des paramètres PK individuels et leurs variances obtenus avec ADAPT-II®. Tous les modèles que j'ai utilisés avec IT2S® assument une erreur additive indépendante et normalement distribuée et des paramètres PK normalement distribués ayant une moyenne μ et une variance Ω ($\alpha \sim N(\mu, \Omega)$). La fonction objective à minimisée lorsque MAP est utilisé est la suivante :

$$O_{MAP} = \sum_{i=1}^l \sum_{j=1}^m \left[\frac{(z_i(t_j) - y_i(\alpha, t_j))^2}{g_i(\alpha, t_j, \beta)} + \ln g_i(\alpha, t_j, \beta) \right] + [\alpha - \mu]^T \Omega^{-1} [\alpha - \mu]$$

où

α = vecteur individuel des paramètres PK

μ = vecteur des valeurs moyennes de population des paramètres PK

Ω = matrice de variance-covariance de population

CHAPITRE IV : RÉSULTATS / ARTICLE

L'évaluation et la modélisation de la pharmacocinétique du médicament expérimental elvucitabine chez les humains VIH-1 positifs a été réalisé dans le cadre de ma recherche. L'article présenté dans ce chapitre a pour but de démontrer les résultats de cette recherche. J'ai réalisé toute l'analyse pharmacocinétique incluant le choix du modèle compartimental et je suis le premier auteur de cet article. L'article suivant, rédigé en anglais et écrit dans le format où il sera soumis, a été possible avec la collaboration des co-auteurs suivants:

- Dr. Murray P Ducharme: mon directeur de recherche, pour son enseignement et ses commentaires constructifs qui sont toujours indispensables
- Dr. Jacques Turgeon: mon codirecteur de recherche, pour avoir stimulé des réflexions pertinentes du présent travail
- Dr. John C Pottage: pour m'avoir permis d'utiliser les données, sans lesquelles, ce travail n'aurait pas eu lieu et pour son enseignement sur le VIH
- Heather Robison: pour l'aide apportée à corriger les erreurs dans les données cliniques et pour être toujours disponible pour répondre à mes questions
- Dr. Dirk Schürmann: un médecin en charge de la collecte des données
- Dr. I Hoepelman: un médecin en charge de la collecte des données.

1. Title

UNDERSTANDING ELVUCITABINE'S PHARMACOKINETIC BEHAVIOUR
WHEN ADMINISTERED WITH LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®) IN
HIV-1 SUBJECTS

Article to be submitted to Antimicrob Agents Chemother.

2. Authors

Philippe Colucci, BSc,^{1,2} John C Pottage, MD,³ Heather Robison,³ Jacques Turgeon,
PhD,¹ Dirk Schürmann, MD,⁴ IM Hoepelman, MD,⁵ and Murray P. Ducharme,
PharmD, FCCP, FCP^{2,6}

3. Institution

- 1) MDS Pharma Services, St-Laurent, QC, Canada.
- 2) Faculté de Pharmacie, University of Montreal, Montreal, Canada.
- 3) Achillion Pharmaceuticals, Inc., New Haven, CT, USA.
- 4) Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin , Germany.
- 5) University Medical Center, Utrecht, Netherlands.
- 6) Allied Research International, Toronto, Ontario, Canada.

Corresponding author information:

Murray P. Ducharme, PharmD, FCCP, FCP

Allied Research International, 133 The West Mall, Ontario, Canada, M9C 1C2

e-mail: [REDACTED] tel: 514-463-4367

4. Abstract

Purpose: To describe the plasma pharmacokinetics (PK) of elvucitabine at different doses when administered daily or every other day for twenty-one days with Kaletra® in HIV infected subjects.

Methods: Three different dosing regimens of elvucitabine were administered with Kaletra® to 24 subjects with moderate levels of the HIV virus. Elvucitabine concentrations were analyzed using a validated LC-MS/MS assay. The PK of elvucitabine was determined using both noncompartmental and compartmental analyses. Models were developed and tested using ADAPT-II® while a population analysis was performed using IT2S®. Additional modeling of PK data is presented from a study in which elvucitabine was administered in healthy subjects with and without ritonavir.

Results: The pharmacokinetic behaviour of elvucitabine was best described by a 2-compartment linear model using two absorption rates and an increase of the bioavailability after Day 1. The augmentation in the bioavailability after Day 1 was variable with some subjects demonstrating a major increase while others had little. HIV-1 subjects appeared to have a lower elvucitabine exposure than healthy subjects. Elvucitabine has a long half-life of approximately 100 hours.

Conclusions: The increase in elvucitabine bioavailability may be due to ritonavir inhibiting an efflux gut transporter with activity present in varying levels between subjects. The proposed PK model may be utilized and improved further by linking the PK behaviour of elvucitabine to varying markers of efficacy.

Key words: elvucitabine, HIV, PK, population, efflux transporters, polymorphisms

5. Introduction

The number of humans infected with the human immunodeficiency virus (HIV) is still steadily increasing. It is estimated that approximately 40 million humans worldwide are infected with the HIV virus.[1] In developed countries such as the United States, the widespread use of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) led to a dramatic reduction in the incidence of mortality and morbidity associated with HIV infection.[2-4] However, the HIV virus is becoming more resistant to the antiretroviral medications used in the HAART treatment.

It is estimated that more than 50% of HIV infected people do not adhere to their HAART regimen within the first year.[5, 6] A common reason for a lack of HAART adherence is the complicated regimens of the medications required to be administered. The administration of a complicated therapy such as the HAART therapy is even more difficult in developing countries where resources are limited. A second reason for the lack of adherence is due to adverse effects (toxicity) suffered by patients from the numerous medications taken. These adverse effects are only amplified by the numerous drug interactions present with HAART therapy and other medications administered to HIV patients.[7, 8] Therefore, a new HIV drug with a more favorable pharmacokinetic profile would be beneficial to subjects infected with the HIV virus because of a simplified and more flexible HAART therapy. This would be a great advantage to HIV infected patient's care. New medications providing innovative dosing regimens such as twice weekly or once a week dosing would simplify the HAART regimen and hopefully increase compliance.

In order to have such dosing regimens, it is obvious that a new drug would have to display a long terminal half-life and demonstrate activity even at low concentrations. Furthermore, a small deviation to the timing of the intake of a long half-life drug becomes less important at steady-state. For example, the impact on the systemic concentrations would be minimal and no ill effect to the treatment would occur if a patient would take a scheduled weekly dose twelve hours later than scheduled (*i.e.*, following morning).

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs typically have short half-lives and require multiple daily doses to be efficacious. For example, AZT, 3TC and ddI have half-lives of 1.1, 3.5-5 and 1.75 hours, respectively.[9]

Elvucitabine (β -L-Fd4C), an experimental L-cytosine nucleoside reverse transcriptase inhibitor, showed a 5 to 10 fold improved *in vitro* antiviral activity against wild type HIV isolates (IC_{50} of 1 ng/mL in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)) compared to lamivudine. In addition, elvucitabine also showed a potentially more potent activity against a variety of nucleoside resistant viral isolates particularly those that are resistant to zidovudine and tenofovir. Preliminary Phase I studies of elvucitabine demonstrated that elvucitabine had a long half life, greater than 60 hours, giving rise to potentially innovative dosing regimens. The sampling scheme of these previous studies did not permit to accurately characterize the length of this half-life. Administration of high doses of elvucitabine (50 and 100 mg QD) has been associated with toxicity, evidenced by reversible leucopenia and neutropenia.[10] However, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modeling suggested that lower daily doses would be effective and non-toxic.[11] Therefore,

lower doses of 5 to 20 mg of elvucitabine were administered with Kaletra® in HIV infected subjects to confirm the safety and efficacy of lower daily doses of elvucitabine.

The purpose of this research was to determine the complete plasma pharmacokinetics of different doses of elvucitabine when administered daily or every other day for twenty-one (21) days with Kaletra® (400mg lopinavir/100mg ritonavir) twice daily in HIV infected subjects with moderately elevated viral load. Additional modeling of PK data from a study in which elvucitabine was administered in healthy subjects with and without ritonavir will also be presented. These data will be presented to try to explain the potential effects the HIV-1 infection and the co-administration of ritonavir have on elvucitabine. As ritonavir is a protease inhibitor often used in boosted protease inhibitor regimens such as Kaletra®, it is important to know the effect that it may have on elvucitabine's profile.

6. Methods

Subjects and study design (multiple dose study in HIV-1 subjects)

Twenty-four (24) subjects were enrolled in an open-label, dose escalating pharmacokinetic trial of elvucitabine. Subjects, aged between 23 and 62 years of age, with moderate levels of the HIV virus (3.6 to 5.6 log₁₀ HIV RNA copies/mL) received elvucitabine 5 or 10 mg QD or 20 mg Q48h for 21 days with concomitant Kaletra® (400mg lopinavir/100mg ritonavir, q12h) treatment at two different sites (Berlin, DE and Utrecht, NL). Only two females, both in the highest dose cohorts, were dosed. Elvucitabine and Kaletra® were administered as follows:

	Elvucitabine (enteric coated tablets)	Kaletra® (400mg lopinavir / 100 mg ritonavir)
Cohort 1 (n=8)	5mg QD for 21 days	BID for 21 days
Cohort 2 (n=8)	10mg QD for 21 days	BID for 35 days
Cohort 3 (n=8)	20mg Q48h for 21 days	BID for 35 days

Exclusion criteria included subjects with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) co-infection, previous history of HIV virologic failure and underlying liver disease. All subjects provided written consents prior to participation into the study approved by an Ethics committee. When doses of elvucitabine and Kaletra® had to coincide, elvucitabine was administered first under fasting conditions while Kaletra® was administered with food, two hours after elvucitabine dosing. In the first cohort, a long half-life of approximately 100 hours for elvucitabine was seen. Due to the long terminal half-life of elvucitabine, concentrations remained detectable for an extended period of time following discontinuation of elvucitabine. Because of lopinavir and ritonavir's short half-lives, this meant that subjects were essentially receiving elvucitabine monotherapy after Day 21. Kaletra® dosing was therefore extended to 35 days in the two highest cohorts in order to decrease the probability of the development of resistance to elvucitabine.

Plasma samples were collected over 35 days for elvucitabine pharmacokinetic determination. Samples were collected on Days 1 and 21 at pre-dose and at 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 7, 11, 12 and 24 hours post-dose, as well as prior to dosing on Days 3, 7, 10 and 14, and on Days 25, 28 and 35.

Subjects and study design (single dose study in healthy subjects)

Thirty (30) healthy subjects were enrolled in a single-center comparative randomized single-dose 3-way crossover drug interaction study. Twenty-two male and eight female subjects, aged between 19 and 55 years of age, were administered under fasting conditions 20 mg of elvucitabine, or 300 mg of ritonavir, or 20 mg of elvucitabine co-administered with 300 mg of ritonavir. Doses were administered at one clinical Phase I unit (Lincoln, USA). As with the previously described study, subjects provided written consents prior to participating in the study and the study was approved by an Ethics committee. When elvucitabine was administered, plasma samples were collected for pharmacokinetic determination prior to dosing and at 1, 2, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 24, 36, 48, 72 and 96 hours post-dose.

Drug analysis (both studies)

In both studies, plasma samples were analyzed for elvucitabine concentrations by a sensitive and specific validated LC-MS/MS assay.[12] The plasma analytical range was 0.500 ng/mL to 100 ng/mL. The precision (%CV) was less than or equal to 5.2% and accuracy (%Bias) ranged from 0.3 to 3.3% for concentrations at 1.5, 15 and 75 ng/mL.

Noncompartmental PK analysis

Standard noncompartmental analyses were performed on the elvucitabine concentration versus time data that was collected in the two different studies. In the multiple dose study in HIV-1 subjects, maximum observed concentrations (C_{max}),

minimum observed concentrations taken at 24 hours after dosing (C_{24}) and linear trapezoidal area under the curve from time 0 to 24 hours (AUC 0-24) were calculated after Day 1 and Day 21. Additional parameters such as the elimination rate constant (k_{el}) and half-life ($t_{1/2}$) were also calculated after dosing on Day 21. Similarly, elvucitabine PK parameters such as C_{max} , area under the curve from time 0 to the last measurable concentration (AUC 0-t), area under the curve from time 0 to infinity (AUC_{inf}), etc..., were calculated when elvucitabine was administered alone or when co-administered with ritonavir. Noncompartmental analyses were performed using Kinetica® Version 4.3 (InnaPhase Corporation® 2004).

Population compartmental PK analysis

For the multiple dose study, compartmental PK analyses were performed on elvucitabine data from all subjects. Individual analyses were first performed using maximum-likelihood in ADAPT-II® Release IV.[13] The model discrimination process was based on the following criteria: minimization of the values of the Akaike information criterion test (AIC), of the minimum value of the objective function, and of the residual variability. An additional criterion considered in the discrimination process was the maximization of the average coefficient of determination. A population PK analysis was then performed on the final model using an iterative two-stage methodology (IT2S®)[14] using priors obtained from the ADAPT-II® analysis in order to obtain the most accurate population PK parameters, variance, residual variability and individual results. All systemic concentrations of elvucitabine were modeled using a weighting procedure of $W_j=1/S_j^2$ where the variance S_j^2 was

calculated for each observation using the equation $S_j^2=(a+b*Y)^2$. The parameters a and b are the intercept and slope of the variance model. The slope is the residual variability proportional to each concentration and the intercept is the additive component of the error. Variance parameter estimates from the individual PK analysis (ADAPT-II®) were used as beginning priors and were updated iteratively during the population PK analysis until stable values were found.

Statistical analysis

In order to compare results from different dosing regimens, appropriate statistical tests were performed. For the multiple dose study in HIV subjects, elvucitabine PK parameters calculated from the three cohorts were compared using an analysis of variance (ANOVA) with the GLM procedure. The model included dose as an independent variable. The PK parameters AUC 0-24, C_{max} and C₂₄ were compared using ln-transformed dose-normalized data. Time of maximum observed concentrations (T_{max}) was compared using a Kruskal-Wallis non-parametric analysis. For the single dose study in healthy subjects, elvucitabine PK parameters calculated from elvucitabine administered alone or with ritonavir were compared using a paired t-test. The PK parameters AUC 0-24, AUC 0-t, AUC_{inf}, C_{max}, clearance (CL/F), central volume of distribution (V_c/F), distributional clearance (CL_d/F), peripheral volume of distribution (V_p/F) and volume of distribution (V_{ss}/F) were compared using ln-transformed data. T_{max} was compared using a Wilcoxon Signed rank non-parametric analysis on paired data. Statistical analyses were

performed using Systat® Version 8.0 (SPSS Inc.® 1998). Statistical significance was set *a priori* at $p < 0.05$.

7. Results

Multiple Dose study in HIV-1 subjects (noncompartmental pharmacokinetic analysis)

On Day 1 and Day 21, the parameters calculated were AUC 0-24, C_{max}, T_{max} and C₂₄. Kel and t_{1/2} were calculated using Day 21 administration data. Results are presented in Tables 1A and 1B. Throughout the range of doses administered in this study, the PK parameters appeared to be constant, suggesting pharmacokinetic linearity. A half-life of approximately 100 hours was calculated based on 336 hours of sample collection in the terminal elimination phase. The estimated half-life was longer than what was determined in the preliminary Phase I studies.[15] This is not surprising as the collection interval in previous studies was not long enough to allow for a proper characterization of the half-life. Based on the AUC and C_{min} values, there was approximately a 3 to 5 fold accumulation between Day 1 and Day 21.

Multiple Dose study in HIV-1 subjects (population compartmental analysis)

The population analysis was performed in two stages. The first consisted of determining the simplest PK model that simultaneously fitted all the clinical data (collected concentrations and doses administered). Multiple linear models were tested. Although the AIKAIKE selection criteria for some 3-compartment models may have been slightly better than the 2-compartment models, these 3-compartment models were not retained since the predicted concentrations around C_{max} were completely over estimated. Therefore a 2-compartment model was chosen. In

addition, 2 absorption rates were required to properly characterize the concentrations based on residual variability and coefficient of determination of the models. However, initial analyses determined that many subjects presented predicted concentrations that were higher than the observed concentrations on Day 1 and lower concentrations than observed on Day 21 (Figure 1A). In order to determine if there were any differences in the pharmacokinetics of the drug between Day 1 and Day 21, concentrations for Day 1 and Day 21 were analyzed separately. These analyses demonstrated 2 important facts. The first was that the simplest model that best fitted the concentrations of elvucitabine was the same for Day 1 and Day 21. This model was a 2-compartment, with 2 absorption rates and a first-order elimination process. Refer to Table 2 for results of the discrimination criteria for each day. The model contained the following PK parameters: 2 absorption rate constants (K_{a1} and K_{a2}), a different lag time for each absorption rate constant (T_{lag1} and T_{lag2}), CL/F , V_c/F , V_p/F and CL_d/F . The results of the PK parameters from Day 1 and Day 21 analyzed separately indicated that the CL/F and V_{ss}/F for Day 21 were approximately half of the values of those seen on Day 1. However, the median elimination half-life remained essentially the same between Days 1 and 21. These results suggested that the relative bioavailability between Day 1 and Day 21 approximately doubled.

The second important fact from the analyses of Day 1 and Day 21 performed separately was that there were no relationship between the individual PK results for CL/F and volume of distribution (V_c/F and V_p/F) between Day 1 and Day 21. Figure 2 shows that the regression slopes of the correlations between Day 21 versus Day 1 are approximately 0 for the different PK parameters. This suggests that all subjects

had similar clearances and volume of distribution on Day 21 independently of their results for Day 1.

Based on these results, a linear 2-compartment model with 2 first order rates constants, a first order elimination rate constant and a change in bioavailability after Day 1 (F_{rel}) was chosen. The reason the bioavailability was allowed to change after Day 1 was that the first dose of elvucitabine was the only dose given prior to any administration of Kaletra® and it was hypothesized that the presence of Kaletra® was what was affecting the bioavailability of elvucitabine on subsequent days. This was considered the final model, and it is represented graphically on Figure 3. An additional model was tested where clearance could also change after Day 1. This model was tested as elvucitabine is primarily eliminated unchanged in urine and consequently it was possible to consider that the same effect observed with the absorption could also happen with the elimination process. This model was not retained as it did not improve the fit and approximately half the subjects had clearances that were lower after Day 1 and the other half had higher clearances after Day 1. Results of the model discrimination process for all data combined (Days 1 and 21) are presented in Table 3.

Based on the model retained using ADAPT-II®, a population analysis was performed using a mixed-effect modeling approach (IT2S®). This analysis was done to obtain better estimates of the population PK parameters, their variance (inter-subject variability), the residual variability (known as intra-subject variability) as well as the subject's individual results. The PK parameters included in the model were 2 absorption rate constants (K_{a1} and K_{a2}) which were constant for all days, the

percentage of the total drug absorbed associated with k_{a1} (peak 1%), F_{rel} which was the relative bioavailability of Day 1 compared to the rest of the dosing days (F_{rel} on Days 2 to 21 was set to 1), lag times (t_{lag}) on Day 1 and Day 21 for each k_a , clearance ($CL/F \cdot F_{rel}$), V_c/F , V_p/F and CL_d/F . Results of the PK parameters are presented in Table 4 with a fit of a representative subject in Figure 1B.

Single Dose study in healthy subjects (noncompartmental pharmacokinetic analysis)

Standard PK parameters including AUC 0-24, AUC 0-t, C_{max} , k_{el} and half-life were calculated for 20 mg elvucitabine administered alone or co-administered with ritonavir. Results are presented in Table 5. Based on AUC and C_{max} results, co-administration of ritonavir reduced the exposure of elvucitabine by approximately 20-30% ($p < 0.05$). The half-life of approximately 60 hours was more than likely underestimated due to the relatively short sampling scheme (96 hours).

Single Dose study in healthy subjects (population compartmental analyses)

The same population analyses were performed for elvucitabine administered alone or for elvucitabine co-administered with ritonavir. As with the multiple dose study, models were tested in ADAPT-II® to determine which was the simplest to explain the observed elvucitabine concentrations. For both elvucitabine administered alone or with ritonavir, a linear 2-compartment model with 2 first-order absorption rate constants and a first-order elimination process was determined to be the simplest model to explain the elvucitabine data. This was consistent with the results found in the multiple-dose study in HIV-1 subjects. Results of the discrimination process are

presented in Table 6. As with the multiple-dose study, population analyses were performed in order to determine the most accurate PK parameters. These results are presented in Table 7.

The median results (and p-value) from the population analysis demonstrated the following changes in the elvucitabine PK parameters when co-administered with ritonavir:

- CL/F (L/h): 16.1 -> 20.2 = an increase of 25.5% (p<0.05)
- V_{ss}/F (L): 683 -> 859 = an increase of 25.8% (p<0.05)
- T_{1/2} (h): 57.3 -> 58.9 = an increase of 2.8% (p= not significant)

Therefore, based on these results, bioavailability for elvucitabine was significantly decreased by approximately 25% when co-administered with ritonavir. Furthermore, results also suggested that the following occurred in elvucitabine PK when it was co-administered with ritonavir:

- Lag1 (h): 1.4 -> 2.4 = an increase of 71% (p= not significant)
- Lag2 (h): 2.1 -> 2.9 = an increase of 38% (p= not significant)
- Ka1 (h⁻¹): 0.192 -> 0.141 = a decrease of 27% (p<0.05)
- Ka2 (h⁻¹): 0.442 -> 0.450 = an increase of 2% (p= not significant)

Therefore, ritonavir appeared to delay elvucitabine's absorption and decrease its first rate constant of absorption.

Comparison of Single Dose study in healthy subjects to Multiple Dose study in HIV-1 subjects

Results of Day 1 from the multiple dose study in HIV-1 subjects were compared to the results obtained from elvucitabine administered alone in the single dose study in healthy subjects. Day 1 results from the multiple dose study were the only results from elvucitabine prior to any administration of Kaletra® (2 hours prior

to any administration of Kaletra®). Noncompartmental results are presented in Table 8. The parameters AUC 0-24 and C_{max} for the 20 mg elvucitabine Q48h dose for the study in HIV-1 subjects were 65 to 70% lower than those calculated for the identical 20 mg elvucitabine administration in the single dose study in healthy subjects.

8. Discussion

The pharmacokinetic behaviour of elvucitabine was best described by a 2-compartment linear model using two absorption rates with different lag times for each absorption rate for each sampling day (Day 1 and Day 21). The discriminatory results for choosing a model in ADAPT-II® were consistently better when 2 absorption rates were included in the model for the single dose study regardless if elvucitabine was administered alone or with ritonavir (Table 6). The same preference for two absorption rates was seen in the multiple dose study in HIV-1 subjects when Day 1 and Day 21 data were modelled separately (Table 2). In addition, once it was determined that the bioavailability was different between Day 1 and the other dosing days, the model with 2 absorption rates was still better than the model with 1 absorption rate (Table 3). This is often seen with modified-release formulations such as that for cyclosporine.[16]

The residual variability left from the population analyses of the single dose study of elvucitabine in healthy subjects was low at approximately 9% for elvucitabine administered alone or with ritonavir. This further demonstrates the appropriateness of the model chosen. The same model, except for allowing a change in bioavailability after Day 1, resulted in a higher residual variability of 15.7% for the multiple dose study in HIV-1 subjects. In fact, considering all of the sources of

variability in such a study (*e.g.*, analytical, clinical and that of the modeling exercise), a residual variability of 15.7% is perfectly acceptable and still suggests that an appropriate model was used. A higher residual variability was expected as the study was performed in HIV-1 subjects, had fewer samples taken per dose especially during the absorption phase, had multiple doses with changing bioavailability and subjects self-administered their medications from Day 3 to Day 20 adding to the potential unknown variation in the timing of dosing relative to the trough concentrations collected.

As described previously, results from the compartmental PK analyses from the multiple dose study in HIV-1 subjects revealed that the bioavailability of elvucitabine approximately doubled between the first dose of elvucitabine and at Day 21, and that there were no correlations in the individual PK results for CL/F and volume of distribution (V_c/F and V_p/F) between Day 1 and Day 21. We are hypothesizing that the increase in elvucitabine's bioavailability could be due to the inhibition of efflux transporters (*e.g.*, ABCB1) in the gut by ritonavir/lopinavir or by elvucitabine itself. Ritonavir has been shown to be a potent inhibitor of ABCB1 activity numerous times in the literature.[17-19] In addition, polymorphisms exist in ABCB1 transporters, thus providing potential variations in subjects in the activity of their gut ABCB1 transporters.[20-26] We can hypothesize that subjects with little efflux transporters activity in the gut would see little changes in their bioavailability between Day 1 and Day 21; and consequently, little change in their PK parameters between Day 1 and Day 21. However, subjects with high level of ABCB1 transporters activity in the gut would have significant changes in their PK parameters

between Day 1 and Day 21 with the addition of ritonavir, and their PK parameters calculated on Day 21 would resemble those of subjects with little transporters activity. The impact of this hypothesis was translated graphically and mathematically in Figure 4.

Preliminary urine data collected in dogs indicated that elvucitabine had a bioavailability of approximately 50%.[27] In the single dose study in healthy subjects, similar bioavailability results were obtained using urine data collected over 96 hours. An average of 32% (range: 9.6 to 55%) of the elvucitabine dose was excreted unchanged in urine in 96 hours. Assuming one elimination half-life (50%) by 96 hours, then the observed recovery is equivalent to a bioavailability of 64%. Therefore, the bioavailability was incomplete and an increase in bioavailability could be possible. The results of the population compartmental analysis in the multiple dose study in HIV-1 subjects estimated that the bioavailability increased by approximately 45% after Day 1, ranging from 9 to 83%. Based on urine data, the increase and variability in bioavailability estimated by the model is acceptable.

Values for the noncompartmental AUC 0-24 and C_{max} pharmacokinetic parameters (20 mg dose) calculated on Day 1 (HIV subjects + Kaletra®) were 65 to 70% lower than those obtained from healthy subjects. Elvucitabine's exposure in HIV-1 subjects was even lower than the observed exposure in healthy subjects when elvucitabine was co-administered with ritonavir. Therefore, ritonavir could not be the only cause of the lower elvucitabine exposure observed in HIV-1 subjects. Explanations to account for this lower exposure in HIV subjects include a possible saturation of influx transporters due to the administration of Kaletra® (400 mg

lopinavir / 100 mg ritonavir) within the lag time elvucitabine absorption or a lower bioavailability in HIV-1 subjects due to an inefficient absorption process. At this time, it can not be determined if the lower exposure of elvucitabine in HIV-1 subjects was due to the infection to the HIV-1 virus or to the administration of two drugs including both lopinavir and ritonavir.

The half-life of elvucitabine was long at approximately 100 hours in the multiple dose study in HIV-1 subjects and as expected concentrations remained detectable at least seven days after cessation of dosing. Therefore, elvucitabine concentrations were probably not at steady-state by the time the last dose was administered. Steady-state concentrations would be expected to be slightly higher. Based on C_{min} concentrations for elvucitabine on Day 21 in the multiple dose study in HIV-1 subjects, all cohorts had concentrations above the efficacious levels of 1 ng/mL.

9. Conclusion

Elvucitabine pharmacokinetic behaviour was well described by a linear 2-compartment model with two first order absorption rates and a first-order elimination rate in two different studies. Elvucitabine has a long terminal half-life ensuring concentrations to remain detectable for at least 7 days after cessation of dosing. Results suggest that the bioavailability of elvucitabine increases when Kaletra is co-administered. This increase is prominent in subjects displaying a lower bioavailability to start with. We hypothesized that this could be due to ritonavir inhibiting an efflux gut transporter with activity present in varying levels between subjects. The proposed PK model may be utilized and improved further in the future by linking the now

explained PK behaviour of elvucitabine, with and without ritonavir, varying markers of efficacy.

10. References

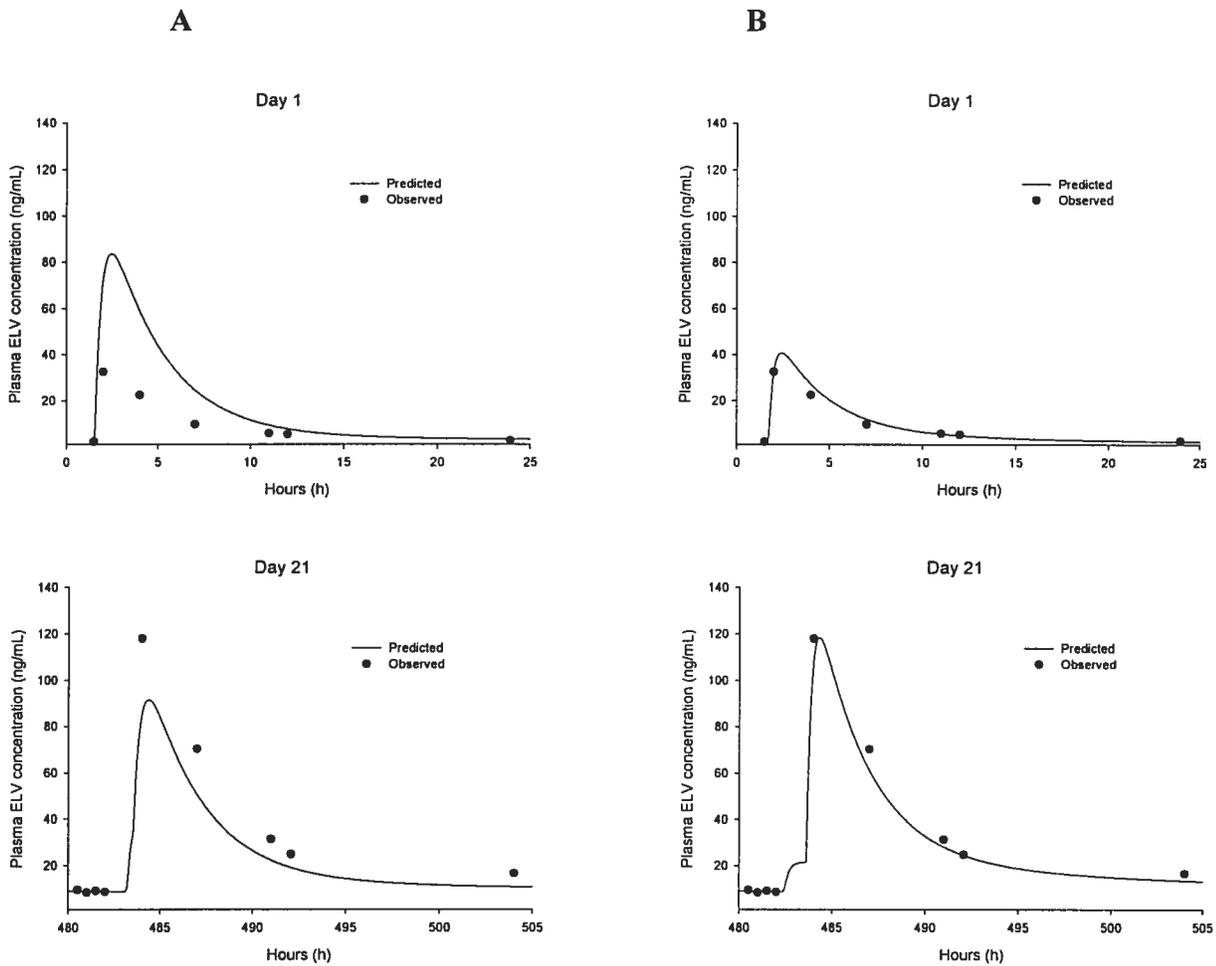
1. WHO, 2006 Report on the global AIDS epidemic. May 2006.
2. Palella, F.J., Jr., et al., Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. . N Engl J Med, 1998. 338(13): p. 853-60.
3. Messeri, P., et al., Antiretroviral therapy and declining AIDS mortality in New York City. Med Care, 2003. 41(4): p. 512-21.
4. Smit, C., et al., Declining AIDS mortality in Amsterdam: contributions of declining HIV incidence and effective therapy. Epidemiology, 2004. 15(5): p. 536-42.
5. d'Arminio Monforte, A., et al., Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. Aids, 2000. 14(5): p. 499-507.
6. Wright, M.T., The old problem of adherence: research on treatment adherence and its relevance for HIV/AIDS. AIDS Care, 2000. 12(6): p. 703-10.
7. Piscitelli, S.C. and K.D. Gallicano, Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. N Engl J Med, 2001. 344(13): p. 984-96.
8. Barry, M., et al., Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. Clin Pharmacokinet, 1999. 36(4): p. 289-304.
9. Anderson, P.O., J.E. Knoben, and W.G. Troutman, Handbook of Clinical Drug Data. 10th ed. 2002, New York: McGraw-Hill.
10. Otto, M.J., New nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV infections. Curr Opin Pharmacol, 2004. 4(5): p. 431-6.
11. Stypinski, D., et al. Optimization of the Therapeutic Index of Elvucitabine through PK/PD Modeling. in 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2004. Rome, Italy.

12. Sheldon, C., R. Sukovaty, and V. Andaloro, Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitation of ACH-126,443 in Human EDTA Plasma. Project 27427_1. December 2004, MDS Pharma Services: Lincoln USA.
13. D'Argenio, D. and A. Schumitzky, ADAPT-II Users Manual. 1997, Biomedical Simulations Resource, University of Southern California: Los Angeles.
14. Collins, D. and A. Forrest, IT2S User's Guide. 1995, State University of New York at Buffalo: Buffalo.
15. Dunkle LM, O.S., Cheng Y-C, Hertogs K, Rice WG, et al. ACH-126,443: A new nucleoside analog with potent activity against wild-type and resistant HIV-1 and a promising pharmacokinetic and mitochondrial safety profile. in Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 303.
16. Fradette, C., et al., The utility of the population approach applied to bioequivalence in patients: comparison of 2 formulations of cyclosporine. *Ther Drug Monit*, 2005. 27(5): p. 592-600.
17. Drewe, J., et al., HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol*, 1999. 57(10): p. 1147-52.
18. Gutmann, H., et al., Interactions of HIV protease inhibitors with ATP-dependent drug export proteins. *Mol Pharmacol*, 1999. 56(2): p. 383-9.
19. Olson, D.P., et al., The protease inhibitor ritonavir inhibits the functional activity of the multidrug resistance related-protein 1 (MRP-1). *Aids*, 2002. 16(13): p. 1743-7.
20. Evans, W.E. and H.L. McLeod, Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): p. 538-49.
21. Fellay, J., et al., Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*, 2002. 359(9300): p. 30-6.
22. Hoffmeyer, S., et al., Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-

- glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. 97(7): p. 3473-8.
23. Kurata, Y., et al., Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*, 2002. 72(2): p. 209-19.
 24. Sakaeda, T., T. Nakamura, and K. Okumura, Pharmacogenetics of MDR1 and its impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Pharmacogenomics*, 2003. 4(4): p. 397-410.
 25. Schwab, M., M. Eichelbaum, and M.F. Fromm, Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003. 43: p. 285-307.
 26. Woodahl, E.L., et al., MDR1 G1199A polymorphism alters permeability of HIV protease inhibitors across P-glycoprotein-expressing epithelial cells. *Aids*, 2005. 19(15): p. 1617-25.
 27. Noveroske, J., J. Mao, and e. al, A comparative bioavailability study of β -L-FD4C and 3TC each administered by intravenous injection and orally by tablet to beagle dogs. Study # B020-666, Oread BioSafety, Inc.

11. Figures

Figure 1: Day 1 and Day 21 Predicted versus Observed Elvucitabine (ELV) Concentrations - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects



A: Predicted concentrations for a representative subject based on linear 2-compartment model with 2 absorption rates with no change in relative bioavailability between Day 1 and Day 21.

B: Predicted concentrations for the same subject using the same model as in “A” with a change in relative bioavailability between Day 1 and the rest of the dosing days.

Figure 2: Day 21 versus Day 1 Correlations of PK Parameters - Multiple-Dose Study in HIV-1 Subjects

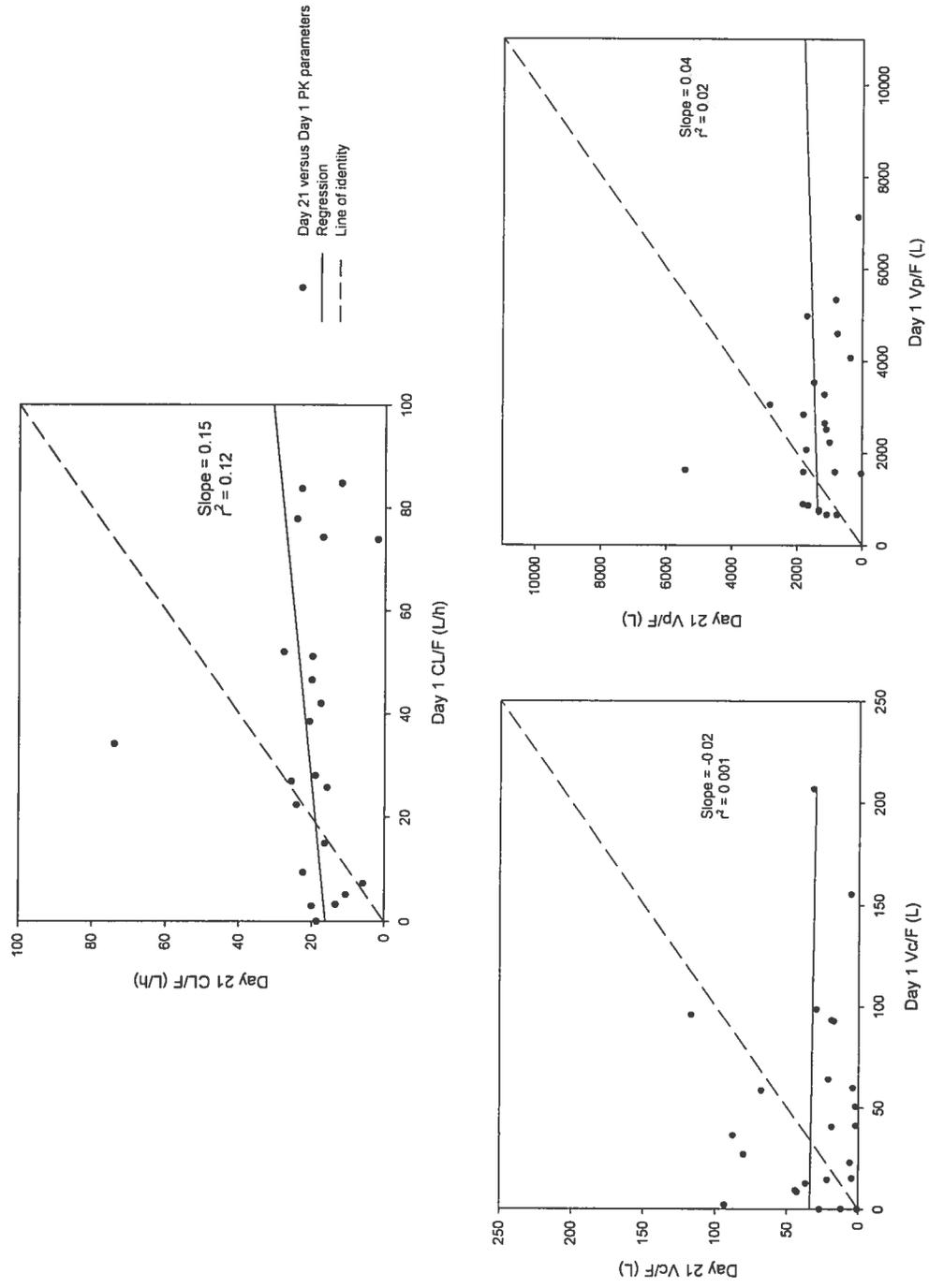


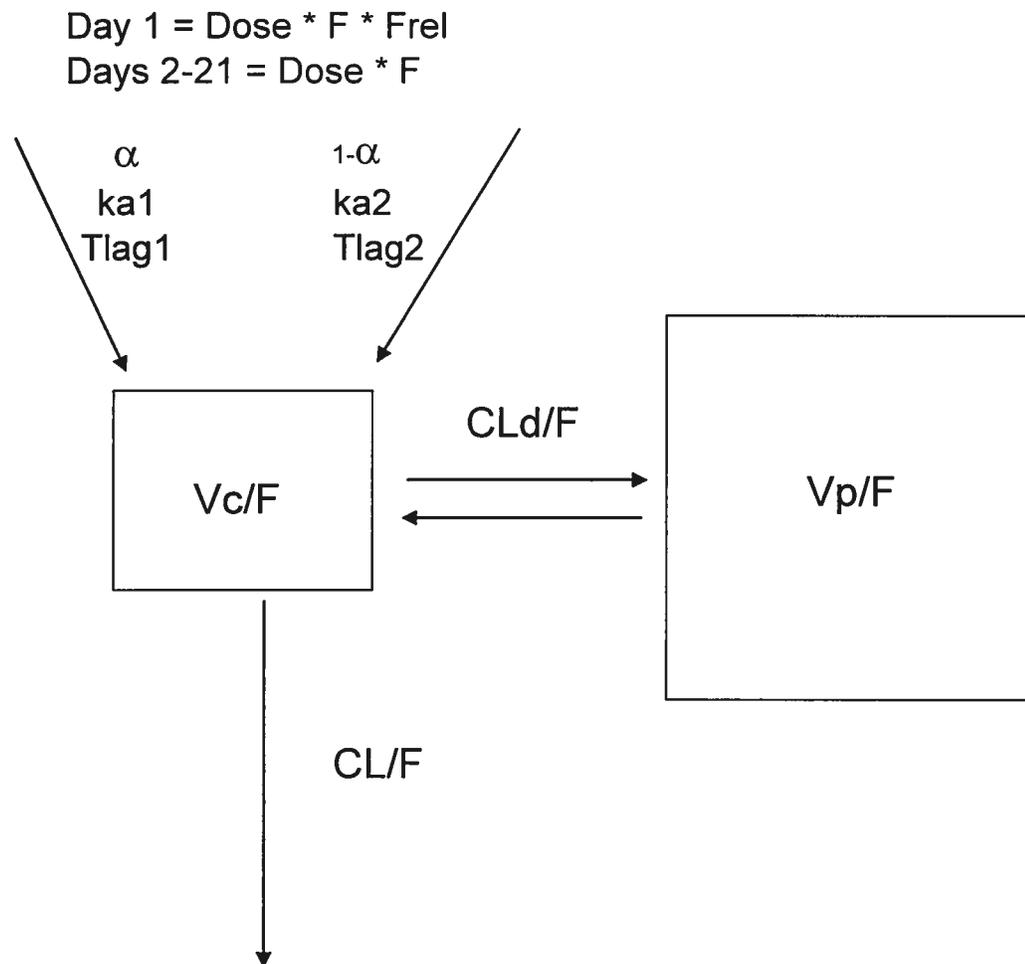
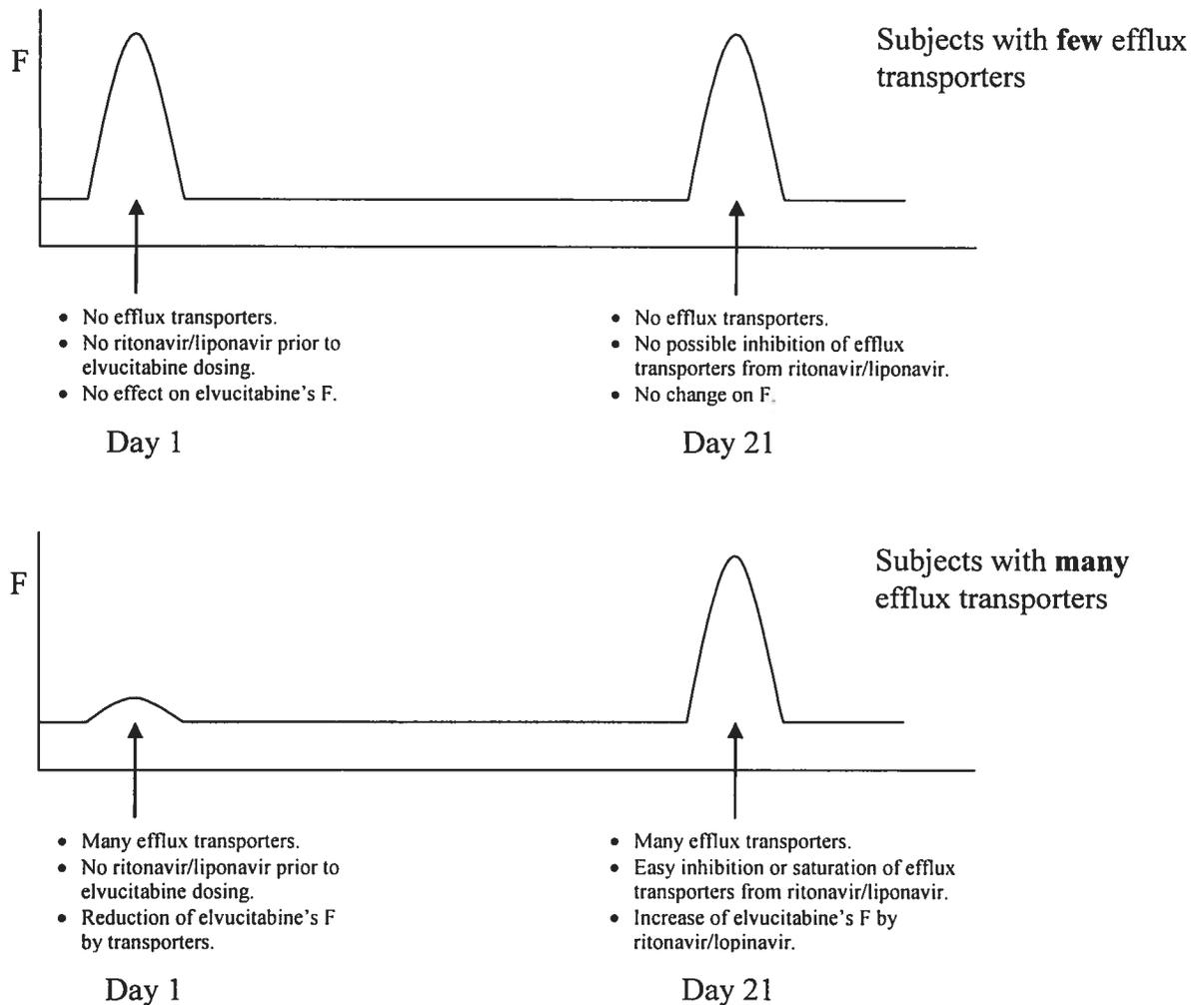
Figure 3: Final Model Used in the Compartmental Analysis

Figure 4: Representation of the Change in Bioavailability based on Subject's Transporters Activity- Multiple-Dose Study in HIV-1 Subjects



$F = 1 - E$ Where E is the extraction ratio.

Extraction would be due to transporters and non-transporters.

$E = (E_{NT} + E_T)$ Where E_{NT} is the extraction due to non-transporters and, E_T is the extraction due to the transporters.

$F = 1 - (E_{NT} + E_T)$

$E_{NT} = \% * E$ AND $E_T = (1 - \%) * E$

Therefore, if the transporters are inhibited after Day 1, bioavailability would resemble:

$F(\text{Day 1}) = 1 - (E_{NT} + E_T)$ or $1 - E$
 $F(\text{Day 21}) = 1 - (E_{NT})$ or $1 - (\% * E)$

12. Tables

Table 1A: Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Elvucitabine in Plasma on Day 1 (n=8/cohort) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects

Parameter	Dosing Regimen			p-value
	Arithmetic Mean (CV%) Median (range)			
	5 mg	10 mg	20 mg	
AUC 0-24 (ng·h/mL)	59.9 (39.3)* 49.9 (26.1-88.1)	155 (41.0)* 130 (85.6 – 236)	262 (40.4) 229 (161 – 492)	NS***
C_{max} (ng/mL)	7.25 (57.6) 6.69 (1.37 – 13.2)	25.3 (50.7) 22.0 (2.45 – 40.0)	39.1 (38.5) 37.2 (21.7 – 67.7)	NS***
T_{max} (h)	6.63 (54.7) 4.00 (4.00 – 11.0)	3.31 (55.3) 3.00 (1.50 – 7.00)	3.75 (18.9) 4.00 (2.00 – 4.00)	<0.05**
C₂₄ (ng/mL)	0.832 (34.2)* 0.809 (0.521 – 1.42)	1.87 (48.9)* 1.36 (1.05 – 3.30)	3.41 (35.9) 3.42 (1.81 – 5.70)	NS***

* n=7: 1 subject in the 5mg and 10 mg cohorts were excluded as concentration was below the limit of quantitation by 24 hours post-dose

** The 10 mg and 20 mg cohorts are not statistically significant from each other

*** Analysis of variance performed using dose-normalized parameters

NS Not statistically significant (p>0.05)

Table 1B: Noncompartmental Pharmacokinetic Parameters of Elvucitabine in Plasma on Day 21 (n=8/cohort) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects

Parameter	Dosing Regimen			p value
	5 mg QD	10 mg QD	20 mg Q48h	
AUC 0-24 (ng·h/mL)	214 (35.8)	435 (45.4)	749 (25.4)*	NS***
	220 (85.9 – 326)	431 (114 – 740)	816 (425 – 999)	
C _{max} (ng/mL)	23.1 (49.2)	49.9 (63.4)	108 (37.3)	NS***
	21.7 (5.58 – 41.3)	51.0 (6.16 – 113)	110 (52.6 – 161)	
T _{max} (h)	7.00 (108.0)	3.75 (46.7)	4.00 (0)	NS
	4.00 (2.00 – 24.0)	4.00 (1.00 – 6.98)	4.00 (4.00 – 4.00)	
C ₂₄ (ng/mL)	4.38 (22.4)**	9.70 (41.7)	12.0 (26.9)	<0.05***
	4.86 (2.94 – 5.46)	9.73 (4.00 – 16.8)	10.5 (9.58 – 17.7)	
Half-life (h)	92.5 (30.9)	112 (14.4)	105 (15.1)	NS
	79.7 (67.0 – 132)	112 (85.3 – 144)	101 (89.5 – 131)	

* Note: this AUC is not the AUC during the dosing interval (AUC 0- τ)

** Descriptive statistics presented with one subject removed (concentration of 32.8 ng/mL)

*** Analysis of variance performed using dose-normalized parameters

NS Not statistically significant (p>0.05)

Table 2: ADAPT-II® Discrimination PK Models (Days 1 and 21 Separately) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects

Day 1 (Mean values)

Model	ECV	AIC	r ²	Residual Variability (%)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
2 CPT, 1 Ka	-6.3	3.4	0.940	7.2	68.1	2780
2CPT, 1KA, 2 ABS peaks	-4.6	10.7	0.913	6.7	45.3	2273
2CPT, 2KA	-9.5	3.0	0.993	2.7	45.6	2629
3CPT, 1KA	-2.4	15.2	0.930	8.0	45.9	3226
2CPT, 2Ka, baseline V _{ss}	-6	10.1	0.992	4.3	44.2	6287
2CPT, 2Ka. saturable elimination	-2.3	19.5	0.927	7.3		4451
2CPT, 2Ka, baseline V _{ss} , saturable elimination	-2.3	19.4	0.928	6.9		

Day 21 (Mean values)

Model	ECV	AIC	r ²	Residual Variability (%)	CL/F (L/h)	V _{ss} /F (L)
2 CPT, 1 Ka	16.9	49.8	0.911	17.1	27.0	2300
2CPT, 1KA, 2 ABS peaks	12.7	45.4	0.941	11.1	23.5	1874
2CPT, 2KA	8.9	39.8	0.960	7.2	22.6	1494
3CPT, 1KA	12.8	45.7	0.862	16.8	24.1	2389
2CPT, 2Ka, baseline V _{ss}	10.9	43.8	0.949	10	22.6	1687
2CPT, 2Ka. saturable elimination	17.2	58.3	0.952	17.5		1919
2CPT, 2Ka, baseline V _{ss} , saturable elimination	20.2	64.4	0.913	20.6		4129

CPT = compartment; Ka = absorption rate constant; ABS = absorption; ECV = estimator criteria value; AIC = Akaike information criterion; r² = coefficient of determination; CL/F = apparent clearance; V_{ss}/F; apparent volume of distribution

Table 3: ADAPT-II® Discrimination PK Models (All Data Simultaneously Fitted) - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects

Model	Median ECV	Median AIC	Median r^2	Median Residual variability (%)
2 CPT; 1 ka; 1 lag time per dose	39.6	97.2	0.929	15.4
2 CPT; 1 ka; 2 lag time per dose; including alpha	37.3	98.5	0.945	17.2
2 CPT; 2 ka and 2 lag time per dose; including alpha	36.4	98.9	0.954	14.9
2 CPT; 1 ka; 1 lag time per dose; Frel between Day 1 and Day 21	36.4	92.7	0.980	14.5
2 CPT; 2 Ka; 2 lag times per dose; Frel for Day 1	27.0	82.1	0.988	11.6
2 CPT; 2 Ka; 2 lag times per dose; Frel for Day 1 fixed based on previous model, with Frel on CL/F for Day 1	29.1	86.3	0.989	11.7
3 CPT; 1 ka; 1 lag time per dose;	36.6	95.2	0.952	14.1
3 CPT; 2 ka, and alpha same all days; 2 lag times per dose	33.9	97.7	0.949	15.3
3 CPT; 2 ka and 2 lag time same all doses; including alpha	47.6	121.3	0.778	25.6
3 CPT; 2 ka same all doses; 2 lag times and alpha per dose	40.2	112.5	0.967	21.0

CPT = compartment; Ka = absorption rate constant; Frel = relative bioavailability; ECV = estimator criteria value; AIC = Akaike information criterion; r^2 = coefficient of determination; CL/F = apparent clearance

Table 4: Elvucitabine PK Parameters Estimated Using IT2S® Population Compartmental Analyses - Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects

Parameter	Mean (CV%)	Median (Range)
Peak 1% (%)	52.3 (32.8)	47.8 (21.5 – 93.0)
Day 1 Lag1 (h)	0.363 (28.4)	0.354 (0.218 – 0.612)
Day 1 Lag2 (h)	0.445 (42.8)	0.492 (0.077 – 0.870)
Day 21 Lag1 (h)	0.341 (42.1)	0.350 (0.069 – 0.721)
Day 21 Lag2 (h)	1.02 (91.7)	0.729 (0.009 – 4.46)
Ka1 (h ⁻¹)	0.065 (64.6)	0.057 (0.012 – 0.166)
Ka2 (h ⁻¹)	0.420 (22.5)	0.404 (0.271 – 0.667)
% of F for Day 1 compared to other days (%)	55.4 (38.7)	56.4 (17.0 – 90.5)
CL/F (L/h)	25.4 (48.0)	23.4 (9.2 – 65.9)
Vc/F (L)	6.43 (75.4)	5.87 (0.08 – 16.9)
CLd/F (L/h)	15.4 (28.9)	15.4 (2.4 – 23.4)
Vp/F (L)	1618 (47.8)	1398 (318 – 4091)
Vss/F (L)	1624 (47.6)	1396 (333 – 4096)
λ _Z -HL (h)	120 (23.0)	115 (61.3 – 198)
Residual variability (%)		15.7

Table 5: Noncompartmental Elvucitabine PK Parameters in Plasma - Single Dose Study in Healthy Subjects

Parameter	ELV administered alone	ELV administered with ritonavir	p value
	Mean (CV%)	Mean (CV%)	
AUC 0-24 (ng*h/mL)	732 (33.8)	568 (54.8)	<0.05
AUC 0-t (ng*h/mL)	1029 (28.7)	790 (52.5)	<0.05
AUCinf (ng*h/mL)	1243 (29.7)	979.3 (50.0)	<0.05
Cmax (ng/mL)	136.1 (37.7)	102.3 (62.2)	<0.05
Tmax (h)	3.78 (35.8)	5.12 (116)	NS
Half-life (h)	59.1 (22.1)	54.2 (23.2)	NS

NS Not statistically significant (p>0.05)

ELV Elvucitabine

Table 6: ADAPT-II@ Discrimination PK Models (Elvucitabine Administered Alone or With Ritonavir) - Single Dose Study in Healthy Subjects

Model	ELV administered alone				ELV administered with ritonavir			
	Mean ECV	Mean AIC	Mean r ²	Mean Residual variability (%)	Mean ECV	Mean AIC	Mean r ²	Mean Residual variability (%)
2 CPT; 1 Ka; 1 lag time per dose;	33.3	82.6	0.983	8.1	35.1	86.2	0.872	14.3
2 CPT; 1 Ka; 2 lag time per dose; including alpha	28.4	76.9	0.991	7.6	29.1	78.1	0.937	12.6
2 CPT; 2 Ka and 2 lag time per dose; including alpha	25.2	72.3	0.992	6.2	26.9	75.9	0.932	11.3
3 CPT; 1 Ka; 1 lag time per dose;	30.7	81.5	0.984	8.3	33.9	87.7	0.810	15.9
3 CPT; 1 Ka; 2 lag time per dose; including alpha	27.7	79.4	0.992	6.6	30.9	85.7	0.832	15.9
3 CPT; 2 Ka and 2 lag time per dose; including alpha	25.6	77.1	0.991	5.7	28.3	82.6	0.912	11.5

ELV = elvucitabine CPT = compartment; Ka = absorption rate constant; ECV = estimator criteria value; AIC = Akaike information criterion; r² = coefficient of determination

Table 7: Elvucitabine PK Parameters Estimated Using IT2S® Population Compartmental Analyses - Single Dose Study in Healthy Subjects

Parameter	ELV	ELV + ritonavir	p value
	Mean (CV%) Median (Range)	Mean (CV%) Median (Range)	
Peak 1% (%)	44.2 (47.4) 40.1 (9.9 – 99.0)	53.9 (18.9) 56.2 (30.2 – 73.4)	<0.05
Day 1 Lag1 (h)	1.60 (69.2) 1.39 (0.078 – 5.97)	2.96 (141.0) 2.43 (0.623 – 24.08)	NS
Day 1 Lag2 (h)	2.30 (46.0) 2.05 (0.607 – 6.38)	3.54 (116.2) 2.85 (0.96 – 24.3)	NS
Ka1 (h ⁻¹)	0.183 (32.8) 0.192 (0.049 – 0.311)	0.127 (56.5) 0.141 (0.004 – 0.246)	<0.05
Ka2 (h ⁻¹)	0.459 (21.0) 0.442 (0.275 – 0.679)	0.483 (37.7) 0.450 (0.194 – 0.809)	NS
CL/F (L/h)	17.8 (29.2) 16.1 (10.7 – 28.0)	29.2 (64.8) 20.2 (11.0 – 66.8)	<0.05
Vc/F (L)	26.1 (67.5) 20.5 (6.9 – 73.8)	24.8 (53.0) 26.8 (4.9 – 51.6)	NS
CLd/F (L/h)	16.3 (33.9) 15.5 (7.4 – 26.0)	19.3 (35.6) 18.1 (8.2 – 33.6)	<0.05
Vp/F (L)	703 (30.5) 649 (336 – 1247)	897 (31.6) 825 (352 – 1435)	<0.05
Vss/F (L)	729 (29.9) 683 (376 – 1286)	921 (30.3) 859 (375 – 1451)	<0.05
λ _Z -HL (h)	58.6 (12.0) 57.3 (46.8 – 75.7)	60.2 (26.1) 58.9 (33.6 – 96.0)	NS
Residual variability (%)	9.1	9.2	

NS Not statistically significant (p>0.05)

ELV elvucitabine

Table 8: Comparison of Noncompartmental Results from the Single Dose Study to the Multiple Dose Study

Day 1 Parameter (Mean)	Single Dose Study in Healthy Subjects		21 Day Multiple Dose Study in HIV-1 Subjects		
	20mg ELV alone	20mg ELV with 300mg ritonavir	5mg ELV QD with 400/100 lopinavir/ritonavir bid	10mg ELV QD with 400/100 lopinavir/ritonavir bid	20mg ELV Q48h with 400/100 lopinavir/ritonavir bid
AUC 0-24 (ng·h/mL)	732	568	59.9	155	262
C_{max} (ng/mL)	136	102	7.2	25.3	39.1
T_{max} (h)	3.8	5.1	6.6	3.3	3.8

ELV = elvucitabine; QD = every day; Q48h = every 48 hours

CHAPITRE V : DISCUSSION

La pharmacocinétique de l'elvucitabine chez les humains atteints du VIH-1 a été décrite avec succès en utilisant deux méthodologies différentes, soit l'analyse compartimentale et noncompartimentale. Chaque méthodologie fournit des informations différentes et utiles. Le modèle compartimental final décrit adéquatement les concentrations plasmatiques de l'elvucitabine, dans une population de sujets sains ou de patients atteints du VIH-1. En considérant les résultats de l'analyse noncompartimentale, l'exposition à l'elvucitabine est différente selon la population de sujets et la coadministration du Kaletra®. Les résultats des deux méthodologies pharmacocinétiques démontrent que l'elvucitabine a une longue demi-vie d'approximativement 100 heures, par conséquent, la pharmacocinétique du médicament elvucitabine se distingue des autres médicaments de la classe des NRTI.

1. Pharmacocinétique compartimentale

Le modèle final décrivant les concentrations plasmatiques de l'elvucitabine demeure identique indépendamment de la population de sujets utilisée ou de la coadministration du Kaletra® ou ritonavir. Ce modèle comprend deux compartiments, deux constantes d'absorptions de premier ordre, deux temps de latences et une élimination de premier ordre à partir du compartiment central. Cependant, un paramètre additionnel qui permet un changement de la biodisponibilité relative de l'elvucitabine après la première dose se rajoute dans l'étude à doses répétées chez les humains atteints du VIH-1.

La sélection du modèle s'est faite avec les critères définis *a priori* dans la méthodologie. Tel que mentionné dans la méthodologie, un modèle à trois compartiments peut avoir une fonction objective similaire ou inférieure à un modèle à deux compartiments sans qu'il soit choisi. Les résultats des différents modèles testés avec ADAPT-II® pour les données provenant d'une dose unique d'elvucitabine (tableau 6 – article) démontrent que le modèle à trois compartiments avec deux constantes d'absorptions a sensiblement la même fonction objective (25.6) que le même modèle à deux compartiments (25.2). Par conséquent, le résultat du critère d'AIC est plus élevé pour le modèle à trois compartiments (77.1) que celui à deux compartiments (72.3), et ce même si la variabilité résiduelle est légèrement plus élevée pour le modèle à deux compartiments. De plus, aucun des ajustements des deux modèles ne s'est démarqué comme étant supérieur. La loi de parcimonie oblige que le modèle le plus simple qui puisse expliquer toutes les données soit choisi, donc, le modèle à deux compartiments est celui qui a été choisi. Lorsque l'elvucitabine est coadministré avec d'autres médicaments (c.-à-d., ritonavir ou Kaletra®) ou chez des patients atteints du VIH-1, les concentrations de l'elvucitabine sont inférieures. Dans ces conditions et selon les critères de sélections, un modèle à deux compartiments avec deux constantes d'absorptions est choisi. Le choix du modèle demeure le même que les données des jours 1 et 21 soient modélisées séparément (tableau 2 – article) ou simultanément (tableau 3 – article) pour l'étude à doses répétées, ou pour l'elvucitabine coadministré avec ritonavir dans l'étude chez les sujets sains (tableau 6 – article). Dans ces cas, les ajustements du modèle à trois compartiments démontraient que les concentrations autour du C_{max} étaient souvent trop élevées

pour les concentrations observées, ce qui confirme le choix du modèle à deux compartiments.

Dans le cadre de cette recherche, les analyses compartimentales démontrent que deux constantes d'absorption sont nécessaires pour bien caractériser la pharmacocinétique de l'elvucitabine. En rajoutant une deuxième constante d'absorption, les critères de sélection se sont généralement tous améliorés. Il n'est pas surprenant d'avoir recours à plusieurs constantes d'absorption pour des médicaments à libération modifiée comme par exemple, la cyclosporine.(Fradette, Lavigne et al. 2005) Ceci est encore plus important si on considère que les deux constantes d'absorption sont significativement différentes. Le deuxième k_a est similaire dans les deux études avec une valeur approximative de 0.45 h^{-1} . Le premier k_a est différent selon les trois analyses réalisées. Les résultats démontrent que ce premier k_a est approximativement sept fois inférieur pour les données provenant de l'étude à doses répétées chez les sujets atteints du VIH-1 comparativement à celles provenant de l'elvucitabine administré seule chez des sujets sains. Ce premier k_a diminue seulement d'environ 30 % lorsque le ritonavir est co-administré avec l'elvucitabine chez des sujets sains.

Les graphiques des concentrations prédites en fonction des concentrations observées (appendices 1 et 2) des trois analyses de population démontrent une bonne corrélation et une absence de biais. De plus, les graphiques des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées démontrent une distribution homoscedastique sans déviation systématique ou biais (appendices 1 et 2). Ces graphiques confirment la qualité du modèle choisi.

L'elvucitabine est un médicament en phase I de développement et donc il était impossible de valider les résultats des analyses de population avec ceux de la littérature. Cependant, il est possible de comparer certains résultats des analyses de population avec ceux obtenus par la méthode noncompartmentale afin de s'assurer de la constance entre les deux méthodes même si l'analyse noncompartmentale peut avoir certaines lacunes ce qui rend la comparaison plus difficile. Un paramètre qui se compare habituellement bien entre les deux méthodes pharmacocinétiques est la clairance. Malheureusement, la clairance noncompartmentale ne peut être calculée pour l'étude à doses répétées. La clairance calculée de façon noncompartmentale doit tenir compte de l'exposition totale d'une dose. Cette exposition totale peut se calculer en utilisant l'AUC_{inf} ou l'AUC 0- τ pour une dose unique ou pour une dose à l'état d'équilibre, respectivement. Cependant, dans l'étude à doses répétées, l'AUC_{inf} et l'AUC 0- τ n'ont pu être calculées de façon adéquate pour deux raisons. La première est qu'il était impossible de calculer l'AUC_{inf} au jour 1, car il n'y avait que 24 heures d'échantillonnage, ce qui est nettement insuffisant pour un médicament avec une longue demi-vie. La deuxième est que l'AUC 0- τ n'a pu être calculée adéquatement au jour 21. Les concentrations n'étaient pas en état d'équilibre dû à la longue demi-vie (plusieurs sujets démontraient un temps de demi-vie d'élimination de plus de 100 heures) et, tel que mentionné auparavant, il y a un changement de la biodisponibilité de l'elvucitabine après la première journée d'administration, ce qui prolonge le temps requis pour que les concentrations soient à l'équilibre. De plus, aucun échantillon n'a été prélevé à la fin de l'intervalle de dosage pour la troisième cohorte. On peut comparer cependant les AUC 0-24 au jour 21 calculées avec

l'analyse noncompartimentale des cohortes 1 et 2 à l'AUC totale estimée compartimentalement en considérant que l'AUC 0-24 devrait être légèrement inférieure. On peut également comparer la demi-vie terminale des deux méthodes. Les résultats obtenus que ce soit pour l'exposition ou pour le temps de demi-vie sont relativement comparables peu importe la méthode. La demi-vie est légèrement plus longue avec la méthode compartimentale ce qui n'est pas surprenant si on considère que la demi-vie terminale noncompartimentale est calculé sur les 336 dernière heures d'échantillonnage (environ trois temps de demi-vie) tandis que la demi-vie compartimentale est calculée sur tous l'échantillonnage qui est de 840 heures (environ huit temps de demi-vie). Cette durée d'échantillonnage pour l'analyse compartimentale permet une meilleure caractérisation de la demi-vie. Les résultats confirment que la demi-vie noncompartimentale est adéquate pour les deux cohortes des doses plus élevées. La demi-vie noncompartimentale pour la première cohorte (5 mg) était inférieure aux deux autres car certains sujets avaient des concentrations sous la limite de détection à la fin de leurs profils diminuant ainsi l'échantillonnage sur laquelle la demi-vie a été calculée.

Une approche semblable de comparaison entre l'analyse compartimentale et noncompartimentale des données de l'étude à dose unique démontre que les résultats des deux méthodes sont également relativement similaires. Dans l'étude à dose unique, l'échantillonnage pour déterminer la demi-vie terminale est sensiblement la même pour les deux méthodes. La demi-vie de l'elvucitabine calculée par les deux méthodes PK était d'environ 60 heures. Il est évident que l'échantillonnage était trop court (~ 1 temps de demi-vie) pour bien caractériser la demi-vie de l'elvucitabine. La

méthode compartimentale n'a pu faire mieux car l'échantillonnage demeure seulement de 96 heures. Considérant que l'AUC_{inf} a été sous-évaluée dû à l'échantillonnage, la clairance a donc été surévaluée, mais elle reste similaire entre les deux méthodes.

L'analyse compartimentale peut être utilisée dans des situations où l'utilisation de l'analyse noncompartimentale n'est pas souhaitable ou lorsqu'elle est associée à certaines lacunes, ce qui était le cas de l'analyse de l'elvucitabine dans l'étude à doses répétées. Les lacunes de l'analyse noncompartimentale sont qu'il n'y avait pas un minimum de quinze échantillons après les jours 1 et 21, les concentrations prélevées entre le jour 1 et le jour 21 ne peuvent être utilisées, la clairance et le volume de distribution ne peuvent être correctement estimés dû à la longue demi-vie de l'elvucitabine, l'échantillonnage est incomplet au jour 1, et les concentrations n'étaient pas à l'état d'équilibre au jour 21. De plus, l'échantillonnage pour bien caractériser la demi-vie après le jour 21 est limité en utilisant 336 heures (seulement trois temps de demi-vie) et déficiente pour la première cohorte dû aux concentrations BLQ à la fin des profils. Ces lacunes de l'analyse noncompartimentale ne permettent pas d'évaluer si il y a un changement de la PK avec le temps, c.-à-d., de comparer l'AUC_{inf} du jour 1 à l'AUC_{0-τ} du jour 21 ou les temps de demi-vie des deux périodes. La méthode compartimentale démontre quand à elle un changement de la biodisponibilité relative de l'elvucitabine après le jour 1 en présence du Kaletra® chez les patients atteint du VIH-1.

2. Pharmacocinétique de l'elvucitabine

Les résultats des deux méthodes d'analyses pharmacocinétiques des deux différentes études procurent plusieurs informations intéressantes sur la pharmacocinétique de l'elvucitabine. Dans l'étude à dose unique chez les sujets sains, une dose de 300 mg de ritonavir simultanément administrée avec 20 mg d'elvucitabine réduit d'approximativement de 30 % la biodisponibilité relative de l'elvucitabine. Cette réduction de la biodisponibilité de l'elvucitabine par le ritonavir ne peut être due à l'inhibition des transporteurs ABCB1 car l'effet serait une augmentation de la biodisponibilité. Donc, l'effet de ritonavir peut être dû à l'inhibition de transporteurs « influx ». L'étude à doses répétées démontre qu'avec le temps, la biodisponibilité de l'elvucitabine augmente avec l'administration de Kaletra® (400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir). Il peut y avoir plusieurs raisons pour expliquer la réduction de la biodisponibilité de l'elvucitabine par le ritonavir chez les sujets sains et l'augmentation de la biodisponibilité de l'elvucitabine par le Kaletra® chez les sujets atteints du VIH-1. En voici quelques unes :

- 1 Une dose élevée de ritonavir peut inhiber préférentiellement des transporteurs d'influx tandis qu'une dose plus petite peut inhiber préférentiellement des transporteurs d'efflux.
- 2 Une dose élevée des inhibiteurs de la protéase (p. ex., 300 mg de ritonavir ou 500 mg de lopinavir/ritonavir) pourrait saturer les transporteurs d'influx et d'inhiber les transporteurs d'efflux avec le temps.
- 3 Le ritonavir pourrait inhiber les transporteurs d'influx tandis que le lopinavir pourrait inhiber les transporteurs d'efflux.

- 4 Le ritonavir et/ou le lopinavir pourraient inhiber les transporteurs d'influx tandis que l'elvucitabine pourrait inhiber les transporteurs d'efflux ou induire les transporteurs d'influx.
- 5 Le ritonavir et/ou le lopinavir pourraient inhiber les transporteurs d'influx, et l'absorption des médicaments par les sujets atteints du VIH-1 pourrait s'améliorer quand les niveaux du VIH diminuent.

Il est impossible à ce moment-ci de confirmer laquelle de ces explications serait la plus probable en fonction des études cliniques réalisées dans ce mémoire.

De façon spéculative, je crois que l'absorption de l'elvucitabine à travers la membrane intestinale se fait partiellement ou totalement par des transporteurs « influx » et « efflux » et que le transport de l'elvucitabine par ces transporteurs est affecté par les médicaments ritonavir et lopinavir. De plus en plus de recherches démontrent que le ritonavir et le lopinavir sont des importants inhibiteurs des transporteurs « efflux » ABCB1.(Storch, Theile et al. 2007) Il n'est donc pas surprenant de voir une augmentation de la biodisponibilité de l'elvucitabine coadministré avec le ritonavir et le lopinavir s'il est pris pour acquis que l'elvucitabine est transporté par les transporteurs ABCB1. Ensuite, l'ampleur de cette augmentation de la biodisponibilité varie d'un sujet à un autre, ce qui semble indiquer un polymorphisme de ces transporteurs.(Fellay, Marzolini et al. 2002; Evans and McLeod 2003) De plus, cela nous donne une autre indication que les transporteurs intestinaux ABCB1 peuvent jouer un rôle dans l'absorption de l'elvucitabine. Le transport de médicaments utilisés contre le VIH-1 par des transporteurs « influx » est moins bien connu. Cependant, il a été démontré *in vitro* que le transport de

saquinavir à travers une membrane de cellules est facilité par des transporteurs OATP-A.(Su, Zhang et al. 2004). On peut supposer que les médicaments ritonavir et lopinavir, deux inhibiteurs de la protéase comme le saquinavir, sont également transportés par les OATP. Rien n'est connu sur l'implication des OATP dans le transport de l'elvucitabine, mais il est possible qu'ils soient impliqués. Si tel est le cas, on peut aussi supposer que l'administration d'une dose importante de ritonavir ou de lopinavir pourrait conduire à une liaison préférentiellement aux OATP et réduire l'absorption de l'elvucitabine à travers la membrane intestinale par une inhibition compétitive. Seules de futures recherches pourraient confirmer ces hypothèses. Il faudrait faire des tests *in vitro* avec l'elvucitabine pour confirmer son transport transmembranaire par des transporteurs « influx » et « efflux ». Il faudrait aussi confirmer que le ritonavir et le lopinavir inhibent les OATP de façon compétitive pour pouvoir affirmer qu'ils ont un impact sur l'absorption de l'elvucitabine.

La longue demi-vie d'approximativement 100 heures de l'elvucitabine distingue ce médicament des autres NRTI. Il est possible avec cette longue demi-vie que l'elvucitabine puisse se donner moins fréquemment que les autres NRTI. Des simulations d'une analyse PK/PD préliminaire (Stypinski, Pottage et al. 2004) avaient démontré que des doses de 5 mg *qd*, 10 mg *qd*, 20 mg *q48h*, 50 mg deux fois par semaine et 100 mg une fois par semaine de l'elvucitabine seraient efficaces et non toxiques chez des sujets VIH-1 positifs. L'étude à doses répétées chez les sujets VIH-1 positifs a démontré que des doses de 5 mg *qd*, 10 mg *qd* et 20 mg *q48h* de l'elvucitabine étaient efficaces et non toxiques sur 21 jours.(Colucci, Pottage et al.

December 16-19, 2005) Ces résultats donnent espoir que des doses d'elvucitabine de 50 mg deux fois par semaine et 100 mg une fois par semaine seraient aussi efficaces et non toxiques. Cependant, d'autres recherches doivent être faites pour confirmer que la réduction de la fréquence des doses de l'elvucitabine est possible tout en maintenant l'efficacité du médicament et son innocuité. Comme l'elvucitabine doit être phosphorylé pour être actif, la recherche pourra se faire sur la relation des concentrations plasmatiques à ceux phosphorylés pour déterminer si il y a équilibre entre ces deux types de concentrations. De plus, la détermination des relations PK/PD au niveau de l'efficacité et de l'innocuité sera essentielle afin de s'assurer de savoir quelles posologies pourraient être idéales à administrer.

CHAPITRE VI : CONCLUSION

Les résultats de cette recherche démontrent que la pharmacocinétique du médicament elvucitabine se distingue des autres médicaments de sa classe. Principalement, l'elvucitabine a une longue demi-vie d'approximativement 100 heures tandis que les autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ont des temps de demi-vies variant de 0.5 à 3 heures.

Avec de meilleurs estimés de la moyenne de population des paramètres PK et une meilleure connaissance de la variabilité de ces paramètres ainsi que de la variabilité résiduelle, une meilleure prédiction des concentrations est possible.

Les résultats de cette recherche qui ont permis de déterminer et de construire un modèle PK décrivant adéquatement les devenir des concentrations de l'elvucitabine seront la base de recherches futures. Celles-ci comprendront la relation des concentrations plasmatiques à ceux phosphorylés et la détermination des relations PK/PD.

CHAPITRE VII : SOURCES DOCUMENTAIRES

- Anderson, P. O., J. E. Knoben, et al. (2002). Hanbook of Clinical Drug Data. New York, McGraw-Hill.
- Baltimore, D. (1970). "RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses." Nature **226**(5252): 1209-11.
- Balzarini, J., P. Herdewijn, et al. (1989). "Differential patterns of intracellular metabolism of 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxythymidine and 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine, two potent anti-human immunodeficiency virus compounds." J Biol Chem **264**(11): 6127-33.
- Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, et al. (1983). "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)." Science **220**(4599): 868-71.
- Barry, M., F. Mulcahy, et al. (1999). "Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection." Clin Pharmacokinet **36**(4): 289-304.
- Berger, E. A., P. M. Murphy, et al. (1999). "Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease." Annu Rev Immunol **17**: 657-700.
- Canada, A. d. s. p. d. (Novembre 2006). "Le VIH et le sida au Canada."
- CDC (1987). "Leads from the MMWR. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome." Jama **258**(9): 1143-5, 1149, 1153-4.
- CDC (1996). "Clinical update: impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **45**(42): 921-5.
- CDC (2006). "Epidemiology of HIV/AIDS--United States, 1981-2005." MMWR Morb Mortal Wkly Rep **55**(21): 589-92.
- Chan, D. C., D. Fass, et al. (1997). "Core structure of gp41 from the HIV envelope glycoprotein." Cell **89**(2): 263-73.

- Chou, R., R. Fu, et al. (2006). "Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses." Lancet **368**(9546): 1503-15.
- Clavel, F. and A. J. Hance (2004). "HIV drug resistance." N Engl J Med **350**(10): 1023-35.
- Coakley, E., C. J. Petropoulos, et al. (2005). "Assessing chemokine co-receptor usage in HIV." Curr Opin Infect Dis **18**(1): 9-15.
- Coffin, J., A. Haase, et al. (1986). "Human immunodeficiency viruses." Science **232**(4751): 697.
- Collins, D. and A. Forrest (1995). IT2S User's Guide. Buffalo, State University of New York at Buffalo.
- Colucci, P., J. Pottage, et al. (December 16-19, 2005). The Different Clinical Pharmacology of Elvucitabine (β -L-Fd4C) Enables the Drug to be Given in a Safe and Effective Manner with Innovative Dosing Regimens. Poster No. 3898 (Late-Breaker). 45th ICAAC Meeting Washington, DC, USA.
- Cooper GM, H. R. (2006). The Cell A Molecular Approach. Washington, D.C., Sinauer Associates, Inc.
- d'Arminio Monforte, A., A. C. Lepri, et al. (2000). "Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients." Aids **14**(5): 499-507.
- D'Argenio, D. and A. Schumitzky (1997). ADAPT-II Users Manual. Los Angeles, Biomedical Simulations Resource, University of Southern California.
- Dasgupta, A. and P. C. Okhuysen (2001). "Pharmacokinetic and other drug interactions in patients with AIDS." Ther Drug Monit **23**(6): 591-605.
- Drewe, J., H. Gutmann, et al. (1999). "HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833." Biochem Pharmacol **57**(10): 1147-52.

- Embretson, J., M. Zupancic, et al. (1993). "Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS." Nature **362**(6418): 359-62.
- Eron, J. J., S. L. Benoit, et al. (1995). "Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. North American HIV Working Party." N Engl J Med **333**(25): 1662-9.
- Evans, W. E. and H. L. McLeod (2003). "Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects." N Engl J Med **348**(6): 538-49.
- Fellay, J., C. Marzolini, et al. (2002). "Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study." Lancet **359**(9300): 30-6.
- Fischl, M. A., D. D. Richman, et al. (1987). "The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial." N Engl J Med **317**(4): 185-91.
- Fletcher, C. V., S. P. Kawle, et al. (2000). "Zidovudine triphosphate and lamivudine triphosphate concentration-response relationships in HIV-infected persons." Aids **14**(14): 2137-44.
- Flexner, C. (1998). "HIV-protease inhibitors." N Engl J Med **338**(18): 1281-92.
- Flexner, C., S. S. Broyles, et al. (1988). "Characterization of human immunodeficiency virus gag/pol gene products expressed by recombinant vaccinia viruses." Virology **166**(2): 339-49.
- Fradette, C., J. Lavigne, et al. (2005). "The utility of the population approach applied to bioequivalence in patients: comparison of 2 formulations of cyclosporine." Ther Drug Monit **27**(5): 592-600.
- Freed, E. O. (2001). "HIV-1 replication." Somat Cell Mol Genet **26**(1-6): 13-33.
- Furman, P. A., J. A. Fyfe, et al. (1986). "Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase." Proc Natl Acad Sci U S A **83**(21): 8333-7.

- Gao, W. Y., R. Agbaria, et al. (1994). "Divergent anti-human immunodeficiency virus activity and anabolic phosphorylation of 2',3'-dideoxynucleoside analogs in resting and activated human cells." J Biol Chem **269**(17): 12633-8.
- Gerber, J. G., S. Rosenkranz, et al. (2001). "Effect of ritonavir/saquinavir on stereoselective pharmacokinetics of methadone: results of AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 401." J Acquir Immune Defic Syndr **27**(2): 153-60.
- Gonzales, M. J., T. D. Wu, et al. (2003). "Extended spectrum of HIV-1 reverse transcriptase mutations in patients receiving multiple nucleoside analog inhibitors." Aids **17**(6): 791-9.
- Henderson, L. E., M. A. Bowers, et al. (1992). "Gag proteins of the highly replicative MN strain of human immunodeficiency virus type 1: posttranslational modifications, proteolytic processings, and complete amino acid sequences." J Virol **66**(4): 1856-65.
- Hiscott, J., H. Kwon, et al. (2001). "Hostile takeovers: viral appropriation of the NF-kappaB pathway." J Clin Invest **107**(2): 143-51.
- Hsiou, Y., J. Ding, et al. (1996). "Structure of unliganded HIV-1 reverse transcriptase at 2.7 Å resolution: implications of conformational changes for polymerization and inhibition mechanisms." Structure **4**(7): 853-60.
- Hurst, M. and D. Faulds (2000). "Lopinavir." Drugs **60**(6): 1371-9; discussion 1380-1.
- Huthoff, H. and B. Berkhout (2001). "Two alternating structures of the HIV-1 leader RNA." Rna **7**(1): 143-57.
- Kahn, J. O. and B. D. Walker (1998). "Acute human immunodeficiency virus type 1 infection." N Engl J Med **339**(1): 33-9.
- Kantanen, M. L., P. Leinikki, et al. (1995). "Endoproteolytic cleavage of HIV-1 gp160 envelope precursor occurs after exit from the trans-Golgi network (TGN)." Arch Virol **140**(8): 1441-9.
- Keele, B. F., F. Van Heuverswyn, et al. (2006). "Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1." Science **313**(5786): 523-6.

- Kimura, T., M. Nishikawa, et al. (1996). "Uncleaved env gp160 of human immunodeficiency virus type 1 is degraded within the Golgi apparatus but not lysosomes in COS-1 cells." FEBS Lett **390**(1): 15-20.
- King, J. R., H. Wynn, et al. (2004). "Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy." Clin Pharmacokinet **43**(5): 291-310.
- Kinter, A. L., S. M. Bende, et al. (1995). "Interleukin 2 induces CD8+ T cell-mediated suppression of human immunodeficiency virus replication in CD4+ T cells and this effect overrides its ability to stimulate virus expression." Proc Natl Acad Sci U S A **92**(24): 10985-9.
- Kleeberger, C. A., J. P. Phair, et al. (2001). "Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the Multicenter AIDS Cohort Study." J Acquir Immune Defic Syndr **26**(1): 82-92.
- Kumar, G. N., A. D. Rodrigues, et al. (1996). "Cytochrome P450-mediated metabolism of the HIV-1 protease inhibitor ritonavir (ABT-538) in human liver microsomes." J Pharmacol Exp Ther **277**(1): 423-31.
- Little, S. J., S. Holte, et al. (2002). "Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV." N Engl J Med **347**(6): 385-94.
- Marx, P. A. (2005). "Unsolved Questions over the Origin of HIV and AIDS. Although HIV originated in nonhumans primates, we do not understand how it became a successful pathogen in its human host." ASM News **71**: 15-20.
- Messeri, P., G. Lee, et al. (2003). "Antiretroviral therapy and declining AIDS mortality in New York City." Med Care **41**(4): 512-21.
- Miller, M. D., C. M. Farnet, et al. (1997). "Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition." J Virol **71**(7): 5382-90.
- Morgan, D., C. Mahe, et al. (2002). "HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries?" Aids **16**(4): 597-603.
- Olson, D. P., D. T. Scadden, et al. (2002). "The protease inhibitor ritonavir inhibits the functional activity of the multidrug resistance related-protein 1 (MRP-1)." Aids **16**(13): 1743-7.

- Overton, H. A., D. J. McMillan, et al. (1990). "Effect of two novel inhibitors of the human immunodeficiency virus protease on the maturation of the HIV gag and gag-pol polyproteins." Virology **179**(1): 508-11.
- Pahl, H. L. (1999). "Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors." Oncogene **18**(49): 6853-66.
- Palella, F. J., Jr., K. M. Delaney, et al. (1998). "Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. ." N Engl J Med **338**(13): 853-60.
- Pantaleo, G., C. Graziosi, et al. (1993). "HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease." Nature **362**(6418): 355-8.
- Pearl, L. H. and W. R. Taylor (1987). "A structural model for the retroviral proteases." Nature **329**(6137): 351-4.
- Piscitelli, S. C. and K. D. Gallicano (2001). "Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections." N Engl J Med **344**(13): 984-96.
- Pope, M., M. G. Betjes, et al. (1994). "Conjugates of dendritic cells and memory T lymphocytes from skin facilitate productive infection with HIV-1." Cell **78**(3): 389-98.
- Popovic, M., M. G. Sarngadharan, et al. (1984). "Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS." Science **224**(4648): 497-500.
- Preston, B. D., B. J. Poiesz, et al. (1988). "Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase." Science **242**(4882): 1168-71.
- Rein, A. (2003). "Genetic footprinting of a retroviral Gag gene suggests an important role in virus replication." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(21): 11929-30.
- Roberts, J. D., K. Bebenek, et al. (1988). "The accuracy of reverse transcriptase from HIV-1." Science **242**(4882): 1171-3.
- Samuel, R., R. Bettiker, et al. (2006). "Antiretroviral therapy 2006: pharmacology, applications, and special situations." Arch Pharm Res **29**(6): 431-58.

- Schinazi, R. F., B. I. Hernandez-Santiago, et al. (2006). "Pharmacology of current and promising nucleosides for the treatment of human immunodeficiency viruses." Antiviral Res **71**(2-3): 322-34.
- Schroder, A. R., P. Shinn, et al. (2002). "HIV-1 integration in the human genome favors active genes and local hotspots." Cell **110**(4): 521-9.
- Sheiner LB, G. T. (1991). "An introduction to mixed effect modeling: Concepts, definitions, and justification." Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics **19**(3): 115-124.
- Sheiner, L. B., B. Rosenberg, et al. (1977). "Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data." J Pharmacokinetic Biopharm **5**(5): 445-79.
- Sheiner, L. B., D. R. Stanski, et al. (1979). "Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine." Clin Pharmacol Ther **25**(3): 358-71.
- Smit, C., R. Geskus, et al. (2004). "Declining AIDS mortality in Amsterdam: contributions of declining HIV incidence and effective therapy." Epidemiology **15**(5): 536-42.
- Stein, D. S. and K. H. Moore (2001). "Phosphorylation of nucleoside analog antiretrovirals: a review for clinicians." Pharmacotherapy **21**(1): 11-34.
- Storch, C. H., D. Theile, et al. (2007). "Comparison of the inhibitory activity of anti-HIV drugs on P-glycoprotein." Biochem Pharmacol.
- Stypinski, D., J. C. Pottage, et al. (2004). Optimization of the Therapeutic Index of Elvucitabine through PK/PD Modeling. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy., Rome, Italy.
- Su, Y., X. Zhang, et al. (2004). "Human organic anion-transporting polypeptide OATP-A (SLC21A3) acts in concert with P-glycoprotein and multidrug resistance protein 2 in the vectorial transport of Saquinavir in Hep G2 cells." Mol Pharm **1**(1): 49-56.
- Temin, H. M. and S. Mizutani (1970). "RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus." Nature **226**(5252): 1211-3.

- Thomson, M. M., L. Perez-Alvarez, et al. (2002). "Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy." Lancet Infect Dis **2**(8): 461-71.
- Tornevik, Y., B. Jacobsson, et al. (1991). "Intracellular metabolism of 3'-azidothymidine in isolated human peripheral blood mononuclear cells." AIDS Res Hum Retroviruses **7**(9): 751-9.
- Veal, G. J. and D. J. Back (1995). "Metabolism of Zidovudine." Gen Pharmacol **26**(7): 1469-75.
- von Moltke, L. L., D. J. Greenblatt, et al. (1998). "Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir." J Clin Pharmacol **38**(2): 106-11.
- Wainberg, M. A., B. G. Brenner, et al. (2005). "Changing patterns in the selection of viral mutations among patients receiving nucleoside and nucleotide drug combinations directed against human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase." Antimicrob Agents Chemother **49**(5): 1671-8.
- Weiss, R. A. (2002). "HIV receptors and cellular tropism." IUBMB Life **53**(4-5): 201-5.
- Weissenhorn, W., A. Dessen, et al. (1997). "Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41." Nature **387**(6631): 426-30.
- Weng, Y. and C. D. Weiss (1998). "Mutational analysis of residues in the coiled-coil domain of human immunodeficiency virus type 1 transmembrane protein gp41." J Virol **72**(12): 9676-82.
- WHO (May 2006). 2006 Report on the global AIDS epidemic.
- Winters, M. A. and T. C. Merigan (2005). "Insertions in the human immunodeficiency virus type 1 protease and reverse transcriptase genes: clinical impact and molecular mechanisms." Antimicrob Agents Chemother **49**(7): 2575-82.
- Wright, M. T. (2000). "The old problem of adherence: research on treatment adherence and its relevance for HIV/AIDS." AIDS Care **12**(6): 703-10.
- Yeh, R. F., V. E. Gaver, et al. (2006). "Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but

inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers." J Acquir Immune Defic Syndr 42(1): 52-60.

Yeni, P. (2006). "Update on HAART in HIV." J Hepatol 44(1 Suppl): S100-3.

Yeni, P. G., S. M. Hammer, et al. (2002). "Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel." Jama 288(2): 222-35.

**APPENDICE I – Résultats de l'étude à doses répétées chez des
sujets atteints du VIH-1**

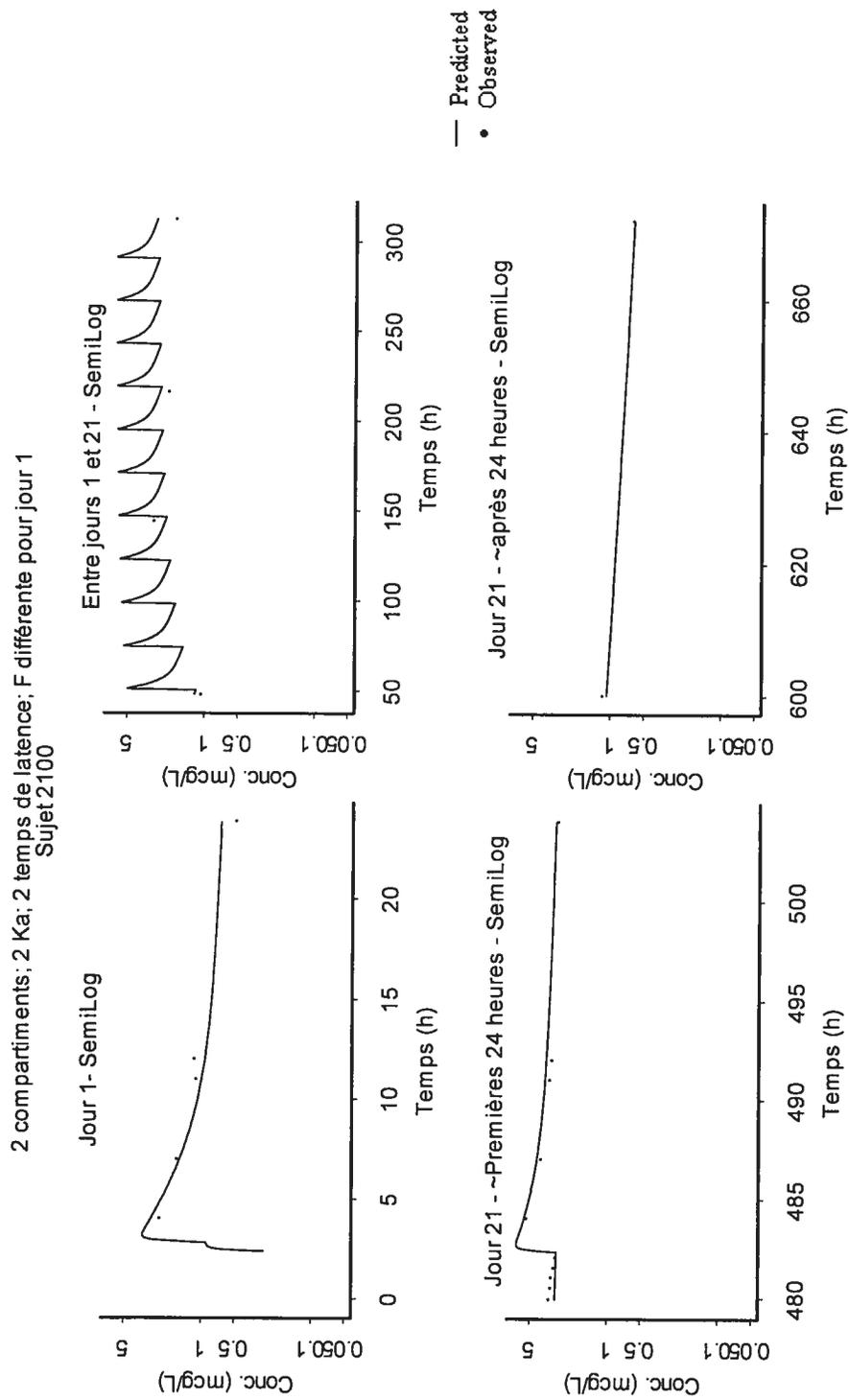
Tableau IA. Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine

No. de Sujet.	Paramètres PK estimés													Qualité de l'ajustement	
	Peak (%)	Jour 1% (h)	Jour 1 Lag1 (h)	Ka1 (h ⁻¹)	Jour 1 Lag2 (h)	Ka2 (h ⁻¹)	Jour 21 Lag1 (h)	Jour 21 Lag2 (h)	CL/F (L/h)	Vc/F (L)	CLd1/F (L/h)	Vp/F (L)	F relative pour jours 2 à 21 (%)	r ² (plasma)	
2100	87.4	0.332	0.0159	0.510	0.307	0.336	0.041	53.4	6.08	15.4	3423	90.5	0.924		
2101	47.1	0.358	0.0426	0.540	0.398	0.366	0.551	25.7	9.88	14.9	1630	51.9	0.992		
2102	63.8	0.456	0.0949	0.271	0.290	0.502	1.664	25.5	0.25	10.3	1514	64.1	0.976		
2103	49.0	0.247	0.0161	0.348	0.384	0.271	0.402	35.0	8.27	18.5	2194	17.0	0.987		
2104	79.3	0.612	0.1660	0.461	0.069	0.667	0.761	18.7	0.09	14.6	1300	39.4	0.961		
2105	48.5	0.354	0.0737	0.474	0.298	0.418	0.608	22.8	6.68	19.9	1595	73.7	0.981		
2106	36.8	0.263	0.0178	0.514	0.562	0.291	1.996	23.6	10.56	10.8	1447	52.3	0.951		
2107	21.5	0.218	0.0432	0.077	0.721	0.321	4.457	9.2	15.07	2.4	318	22.3	0.900		
2200	44.4	0.370	0.0742	0.557	0.347	0.406	0.671	18.0	8.28	17.9	1216	75.5	0.964		
2201	49.3	0.429	0.0996	0.293	0.370	0.418	0.939	17.8	1.39	19.1	1310	35.5	0.968		
2202	34.4	0.232	0.0253	0.654	0.431	0.371	1.488	22.1	14.39	13.6	1285	83.6	0.970		
2300	41.0	0.353	0.0567	0.381	0.433	0.358	1.196	19.5	8.90	14.6	1265	37.0	0.994		
2301	73.2	0.495	0.1253	0.549	0.150	0.535	0.274	21.5	5.65	16.2	1378	43.4	0.859		
2302	42.9	0.300	0.0565	0.544	0.369	0.402	0.562	24.1	7.06	21.3	1649	39.6	0.984		
2303	44.5	0.339	0.0344	0.448	0.351	0.370	1.101	24.9	16.90	9.2	1332	61.3	0.972		
2304	50.1	0.299	0.0288	0.522	0.350	0.361	0.598	31.3	11.41	15.4	1927	57.6	0.993		
2305	42.2	0.414	0.0648	0.624	0.479	0.365	1.127	17.2	3.72	15.5	1347	82.7	0.964		
2306	40.3	0.319	0.0478	0.535	0.358	0.432	1.259	23.2	4.64	14.4	1401	55.3	0.990		
2307	46.7	0.307	0.0615	0.125	0.459	0.378	2.323	25.0	1.58	12.5	1386	77.0	0.978		
3200	93.0	0.227	0.0115	0.211	0.188	0.408	0.009	65.9	4.40	20.7	4091	58.7	0.761		
3202	68.1	0.481	0.1125	0.456	0.194	0.537	0.846	24.5	0.08	16.1	1672	31.4	0.986		
3203	53.0	0.360	0.0441	0.622	0.326	0.463	0.665	33.0	2.18	18.2	2233	83.5	0.949		
3204	56.7	0.564	0.1103	0.870	0.229	0.547	0.195	14.6	5.24	14.8	1163	71.7	0.993		
3205	41.5	0.378	0.1310	0.097	0.119	0.546	0.696	13.5	1.60	23.4	756	25.8	0.780		
Moyenne	52.28	0.3628	0.06477	0.4451	0.3408	0.4195	1.0180	25.42	6.429	15.40	1618	55.44	0.9490		
Écart type	17.152	0.10307	0.041872	0.19053	0.14340	0.09438	0.93334	12.210	4.8494	4.443	773.8	21.447	0.06359		
CV%	32.8	28.4	64.6	42.8	42.1	22.5	91.7	48.0	75.4	28.9	47.8	38.7	6.7		
Médiane	47.8	0.354	0.0566	0.492	0.350	0.404	0.729	23.4	5.87	15.4	1393	56.4	0.971		
Min	21.5	0.218	0.0115	0.077	0.069	0.271	0.009	9.2	0.08	2.4	318	17.0	0.761		
Max	93.0	0.612	0.1660	0.870	0.721	0.667	4.457	65.9	16.90	23.4	4091	90.5	0.994		
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	

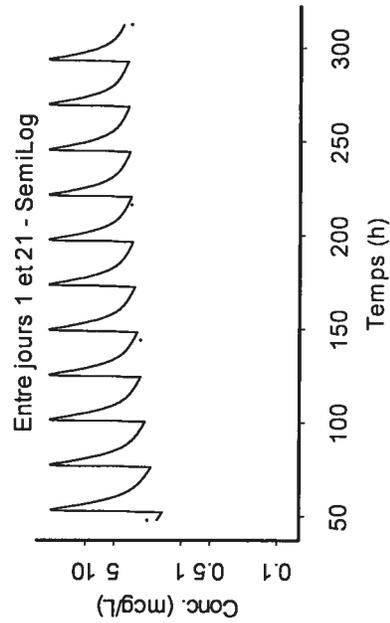
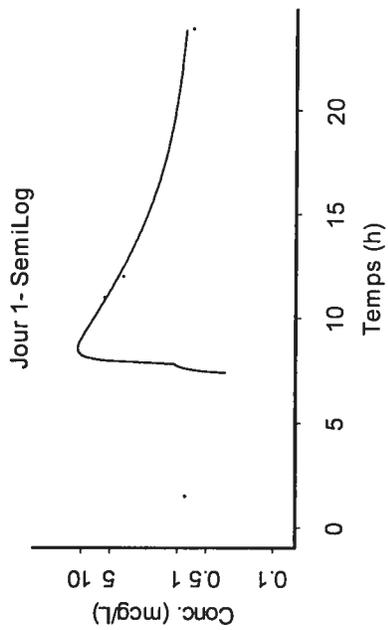
Tableau IB. Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine

Paramètres PK calculés		
No. de sujet	V _{ss} /F (L)	π_z -HL (h ⁻¹)
2100	3429	198.4
2101	1640	119.8
2102	1515	143.5
2103	2202	125.9
2104	1301	109.8
2105	1601	104.1
2106	1458	135.2
2107	333	115.0
2200	1224	94.1
2201	1312	98.6
2202	1299	105.9
2300	1274	105.3
2301	1383	103.3
2302	1656	101.2
2303	1349	137.5
2304	1939	129.7
2305	1351	114.7
2306	1405	109.4
2307	1387	115.4
3200	4096	180.0
3202	1672	119.3
3203	2236	132.1
3204	1168	109.6
3205	757	61.3
Moyenne	1624.4	119.55
Écart type	773.05	27.489
CV%	47.6	23.0
Médiane	1396	114.9
Min	333	61.3
Max	4096	198.4
n	24	24

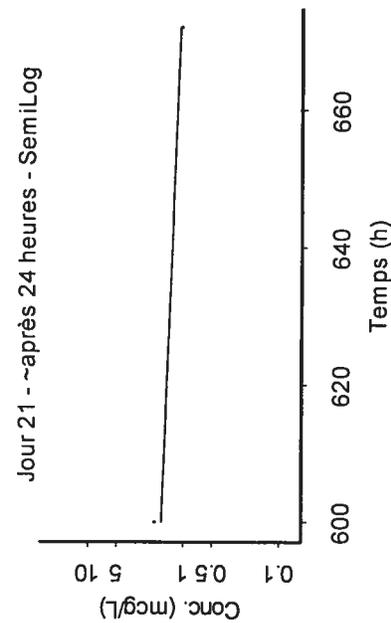
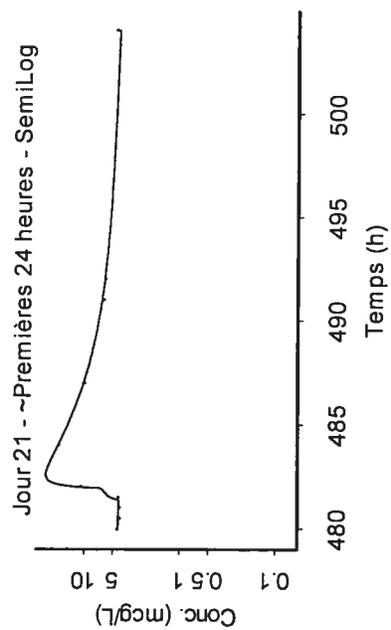
Figure 1. Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elvucitabine et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 24 sujets



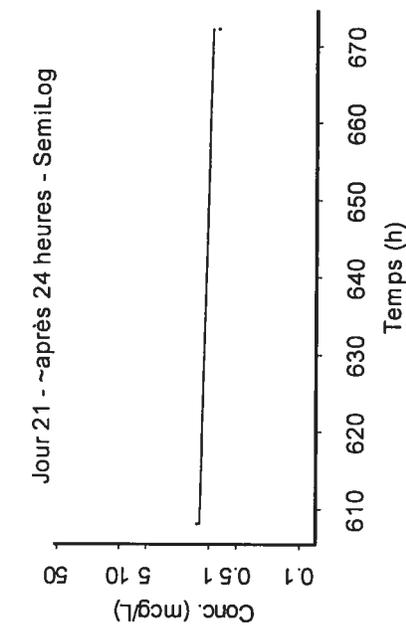
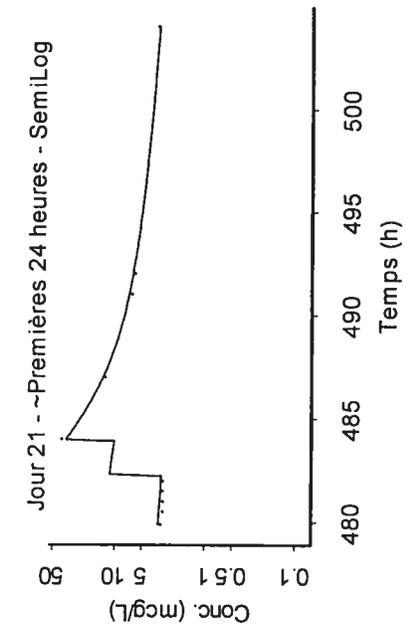
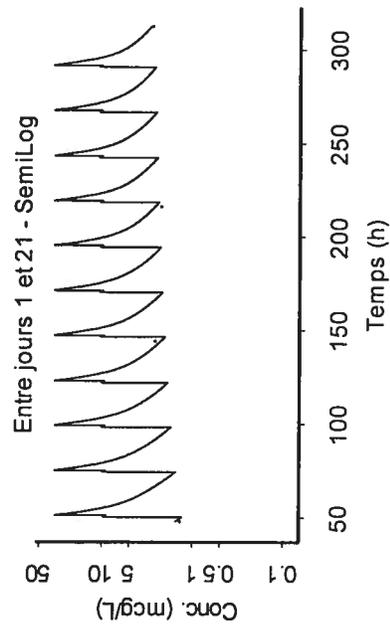
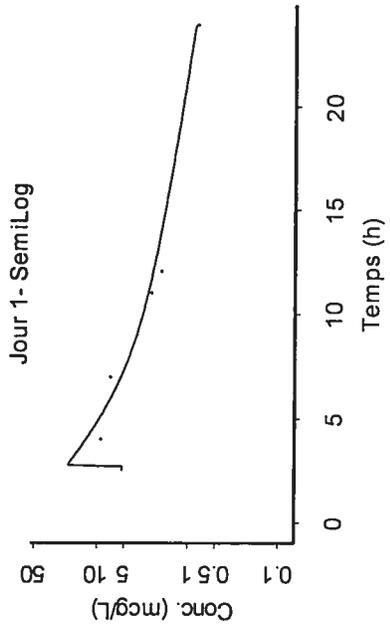
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2101



— Predicted
• Observed

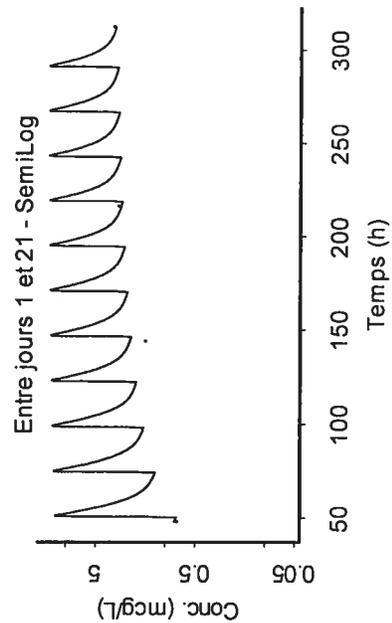
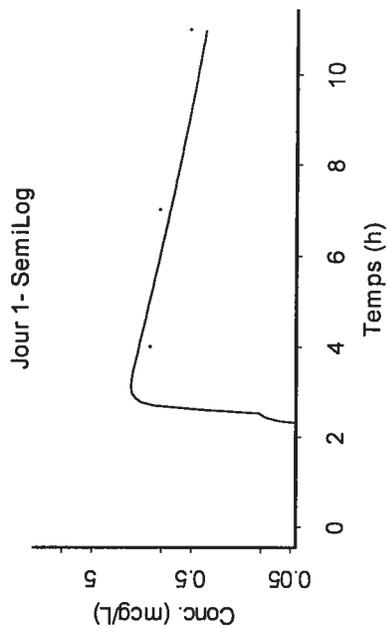


2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 2102

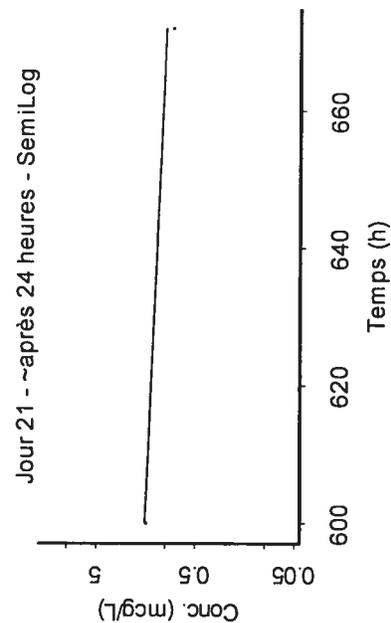
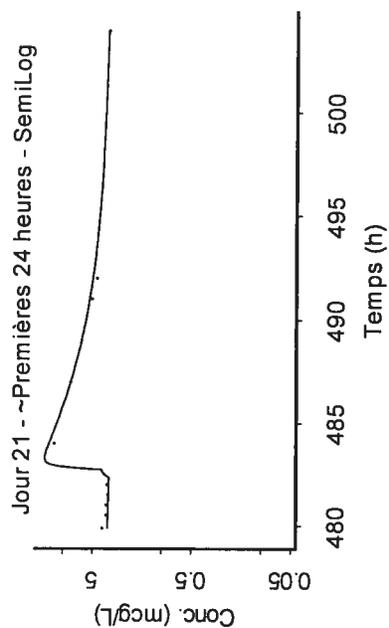


— Predicted
 • Observed

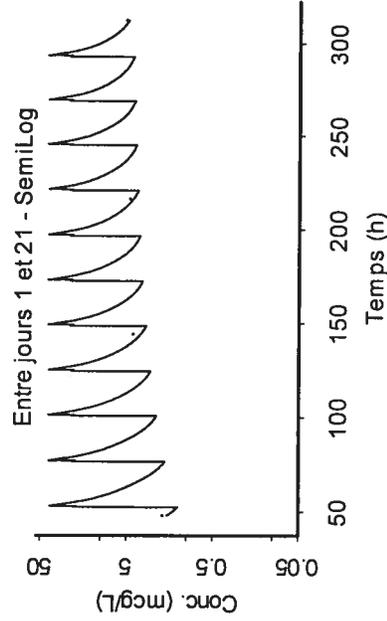
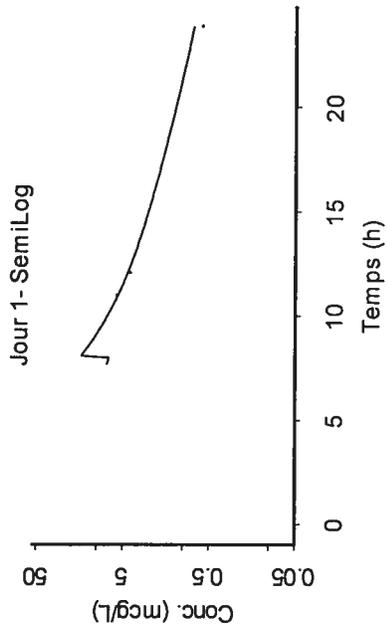
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2103



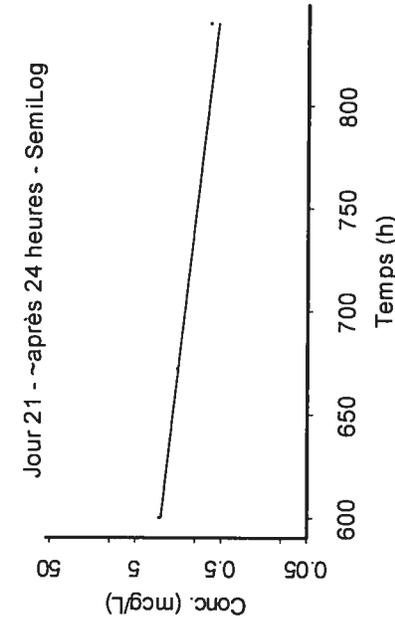
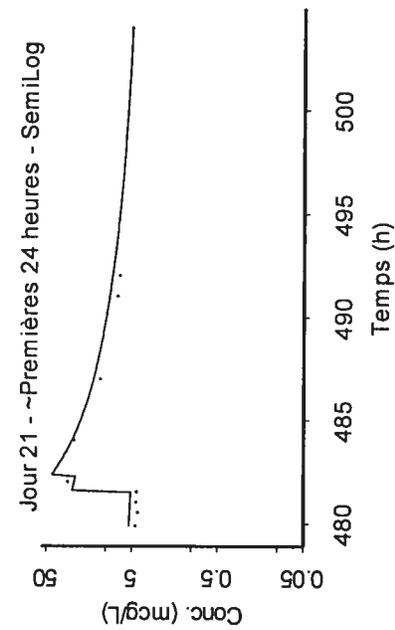
— Predicted
• Observed



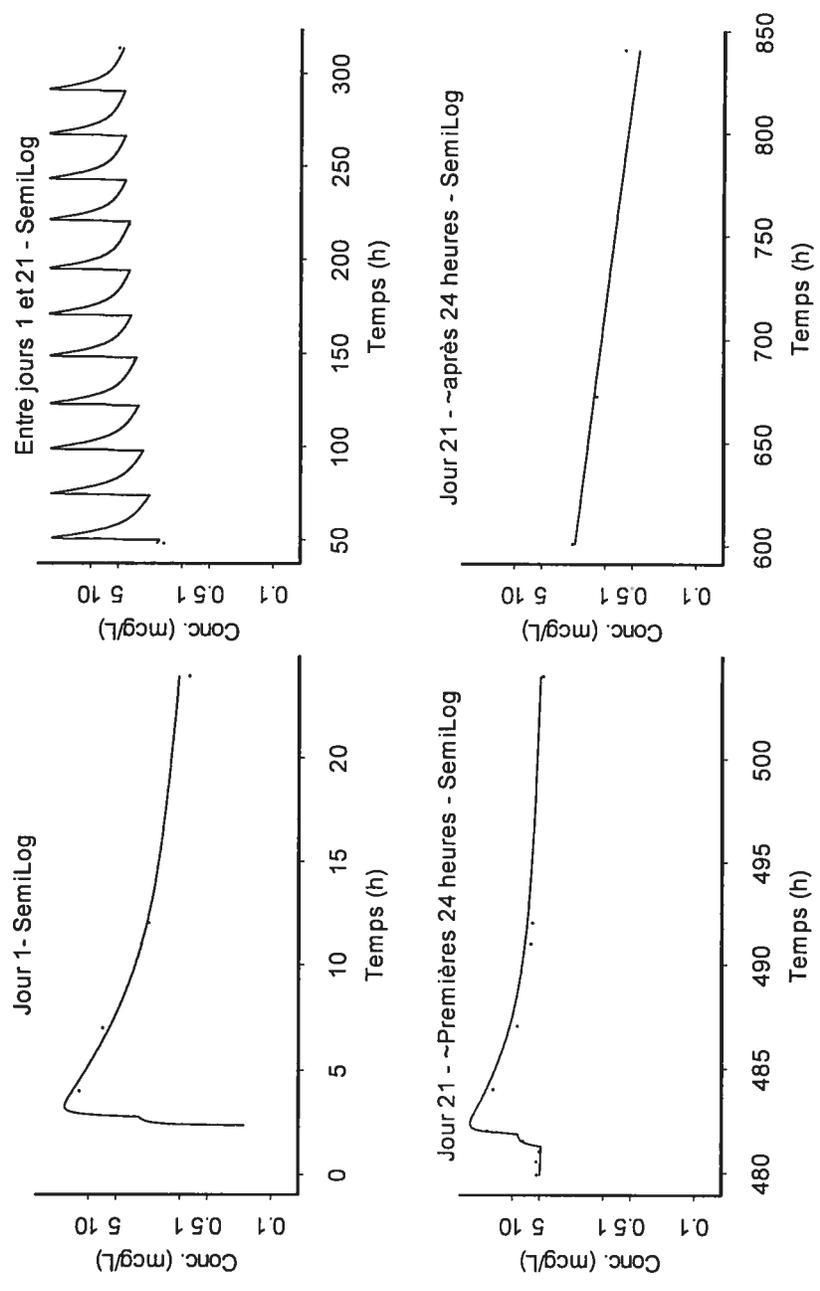
2 com partiments ; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2104



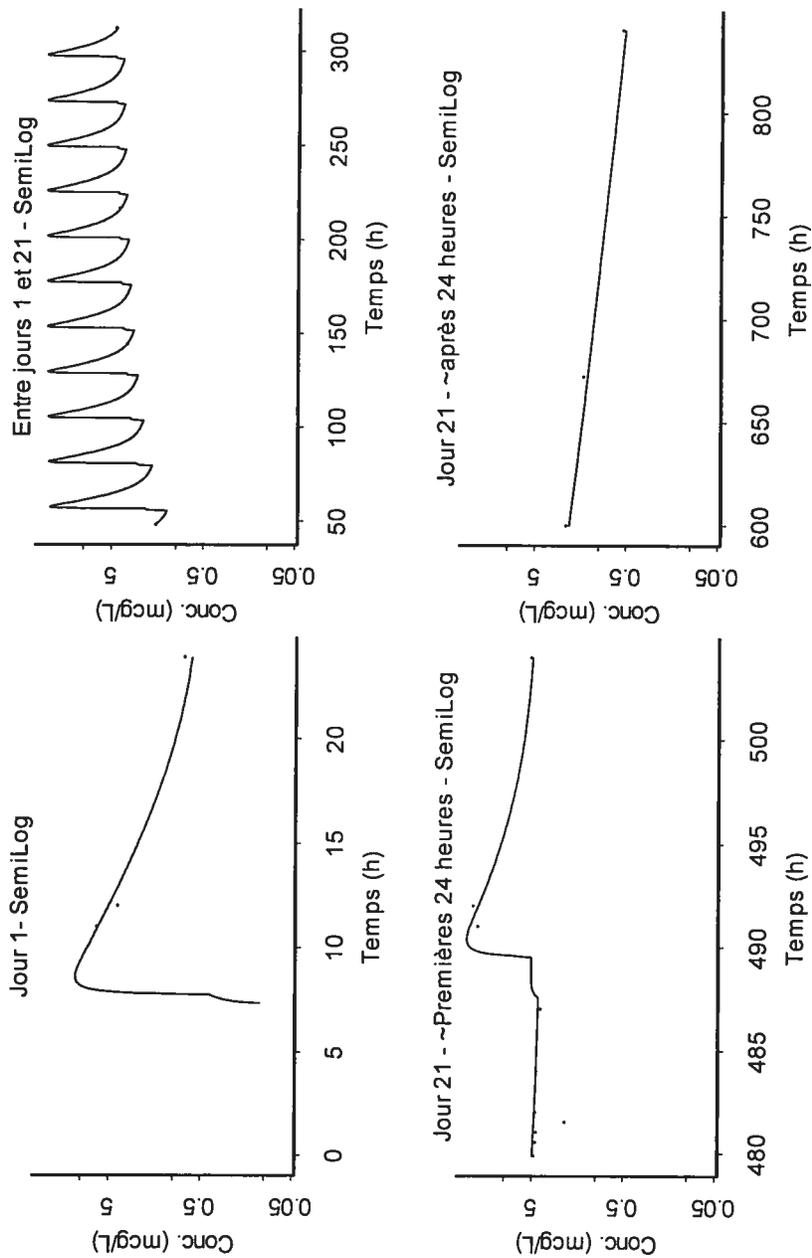
— Predicted
• Observed



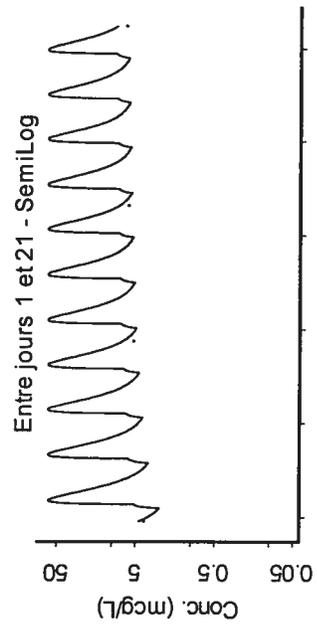
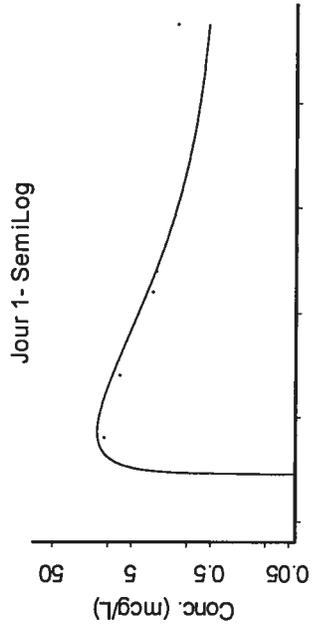
2 compartiments, 2 Ka, 2 temps de latence, F différente pour jour 1
Sujet 2105



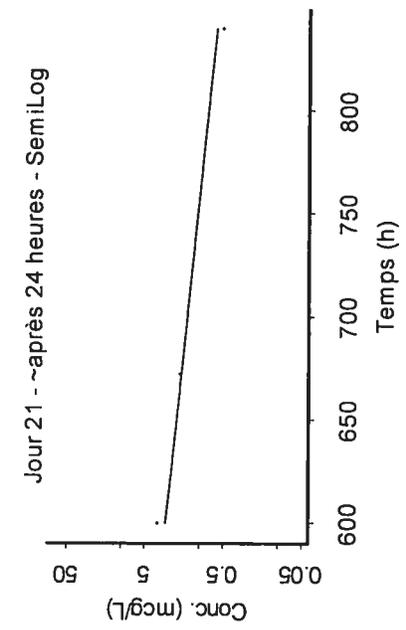
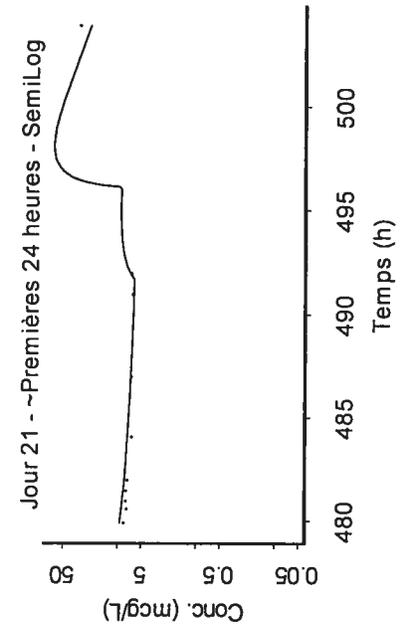
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 2106



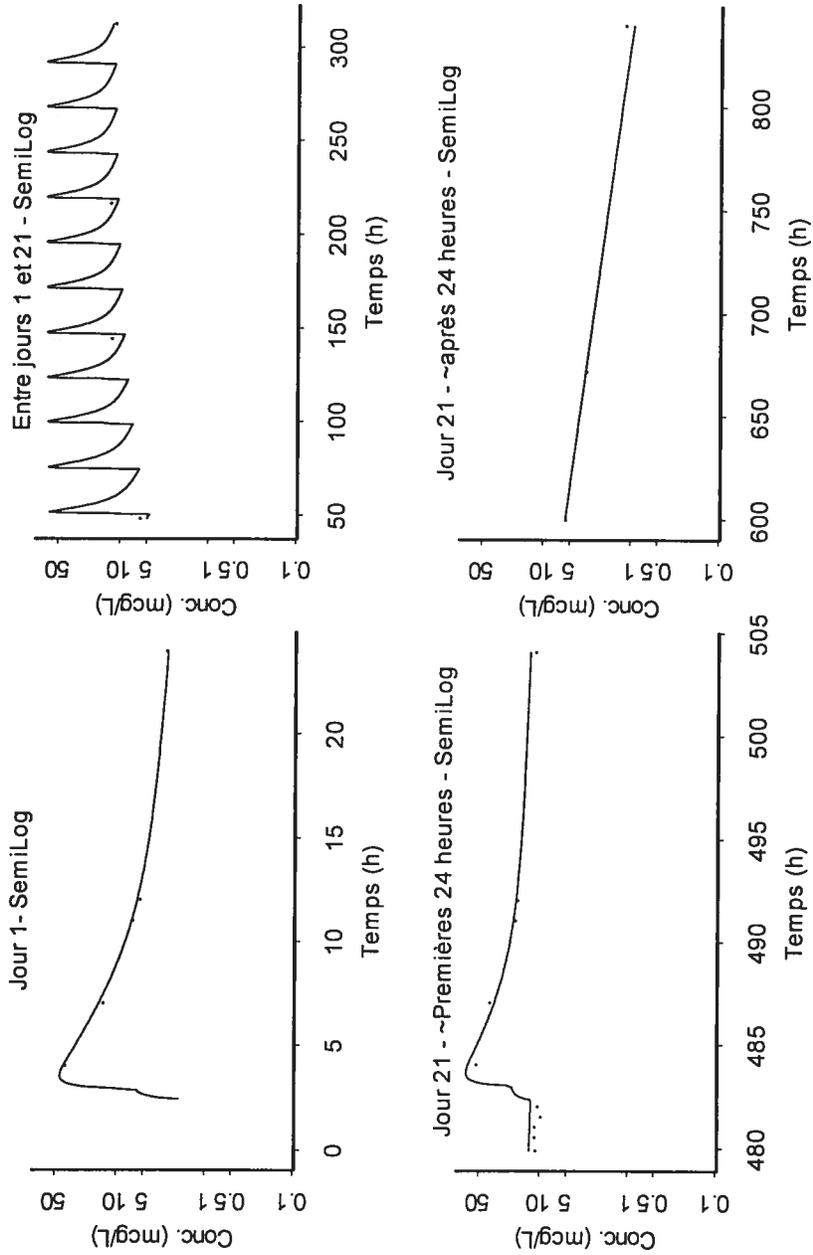
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2107



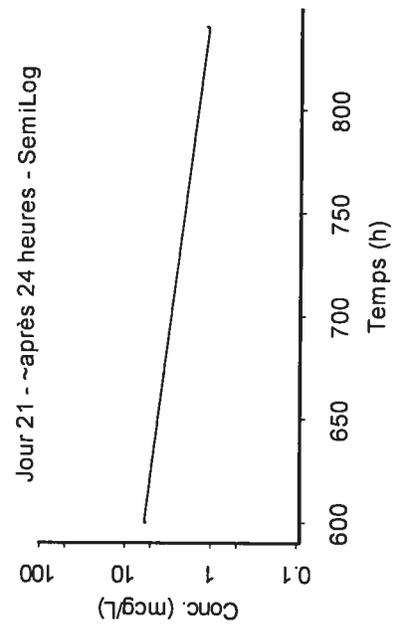
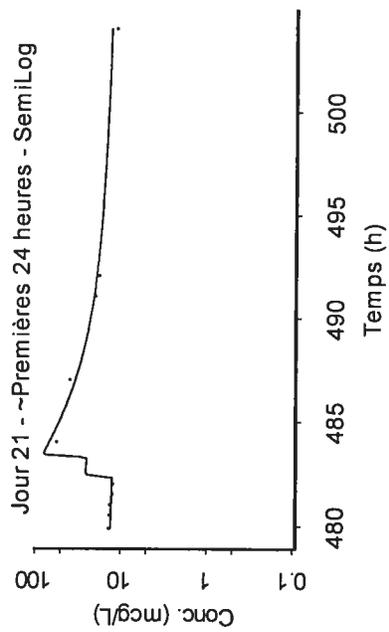
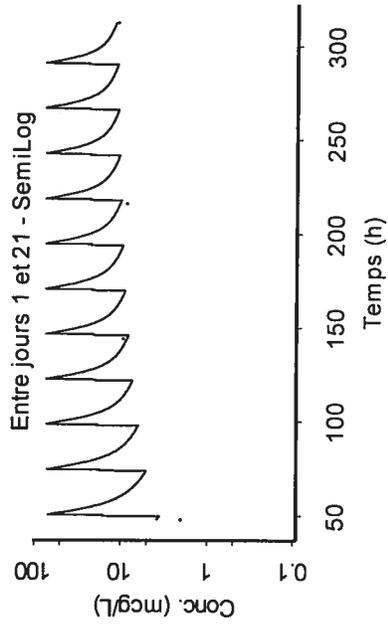
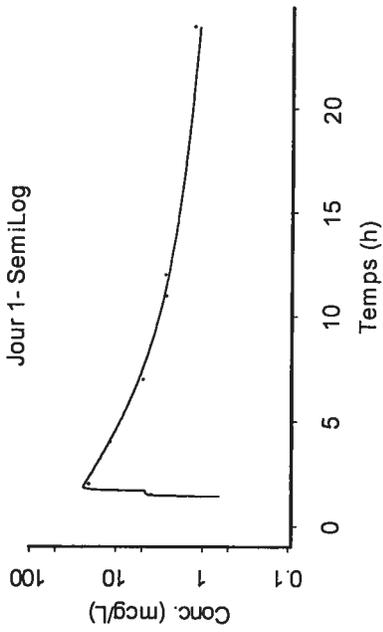
— Predicted
• Observed



2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différent pour jour 1
 Sujet 2200

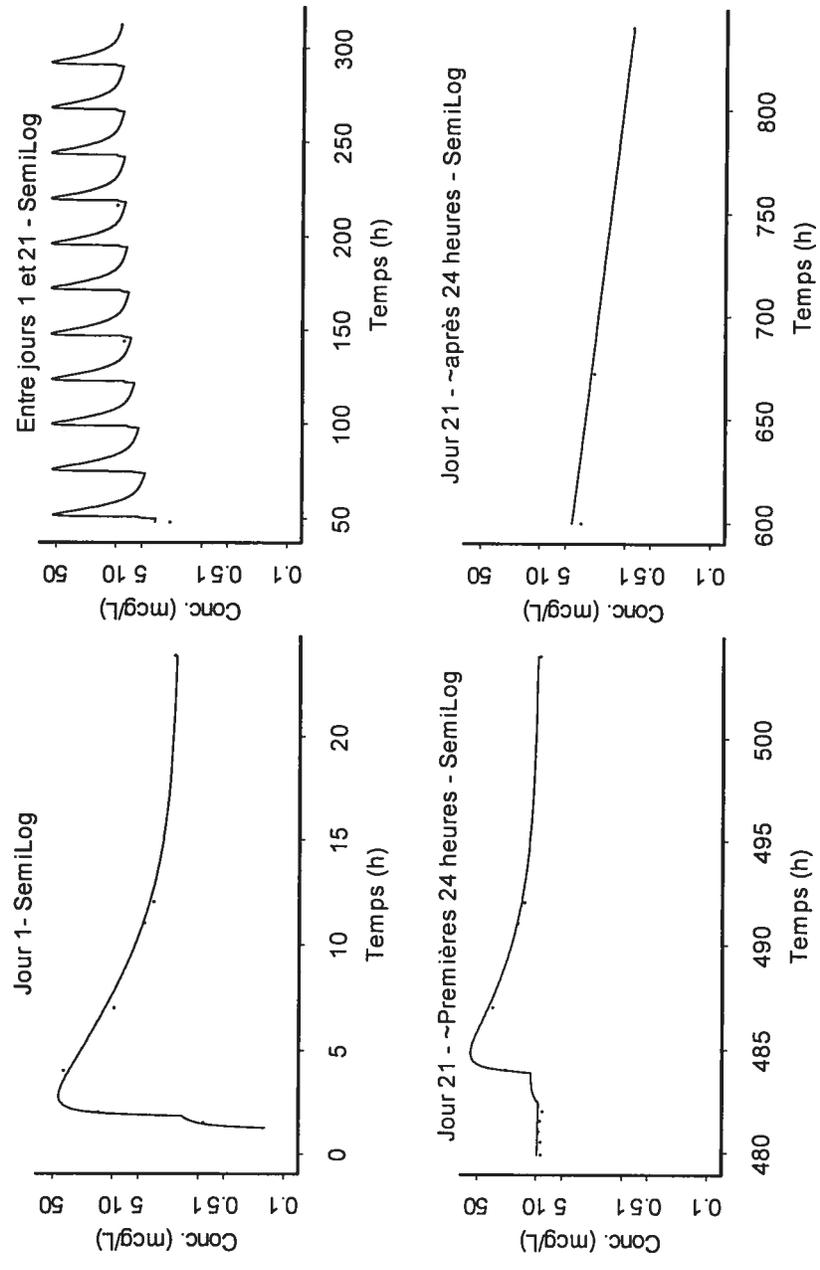


2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet2201

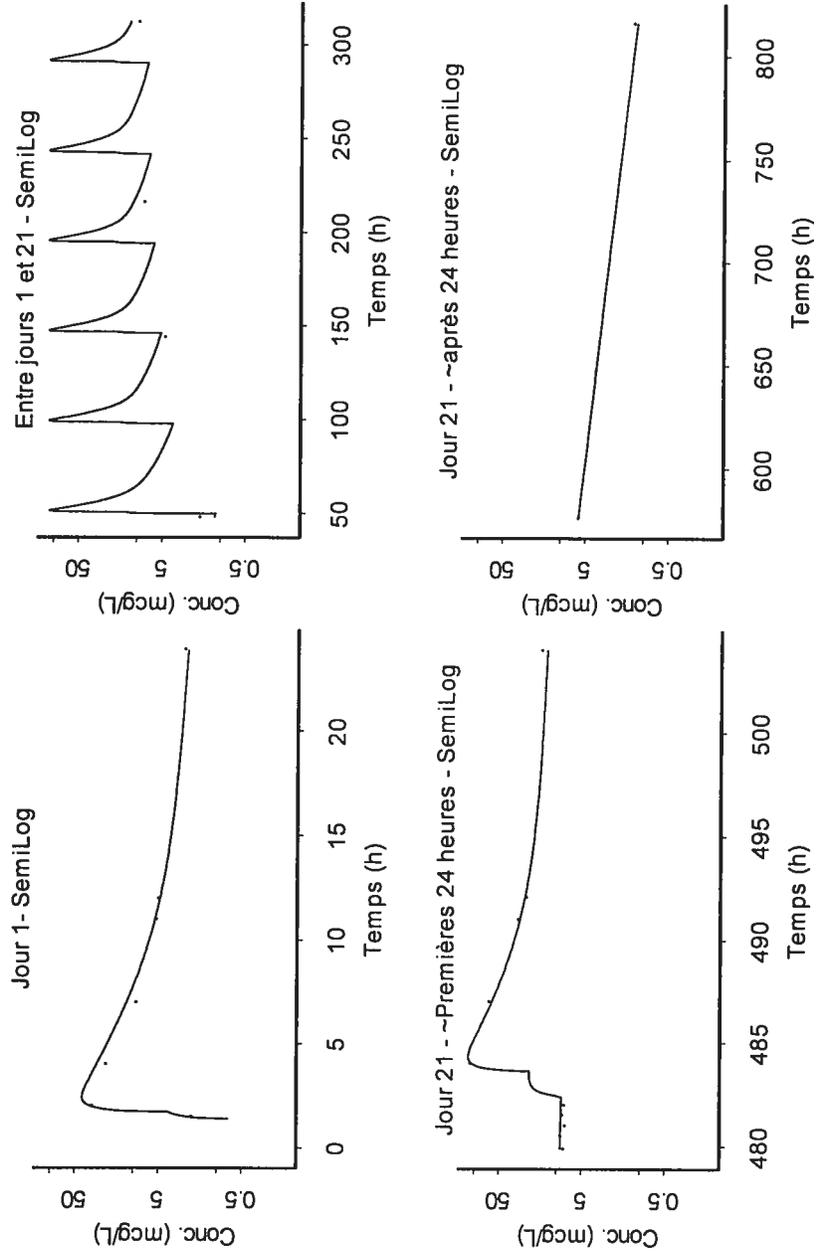


— Predicted
• Observed

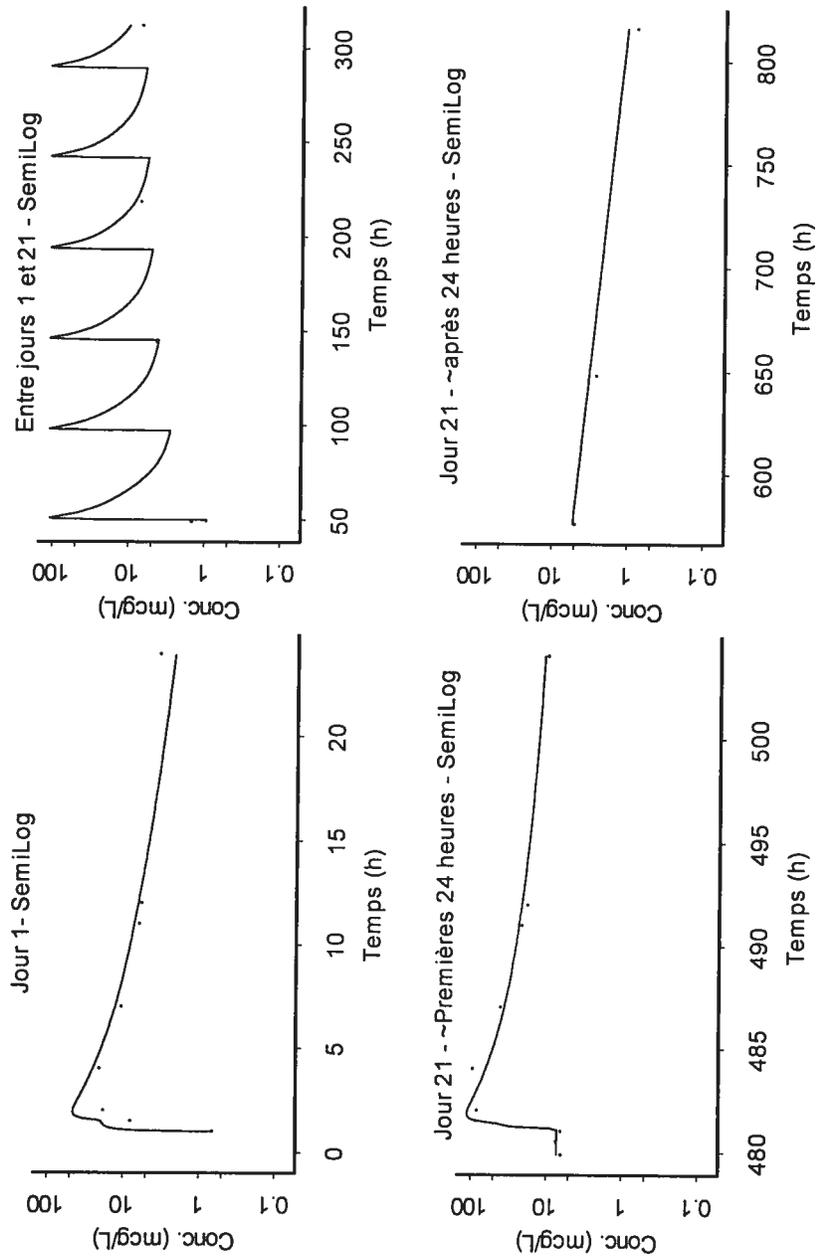
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 2202



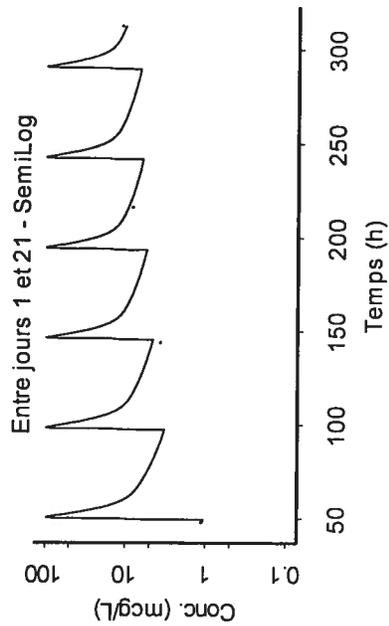
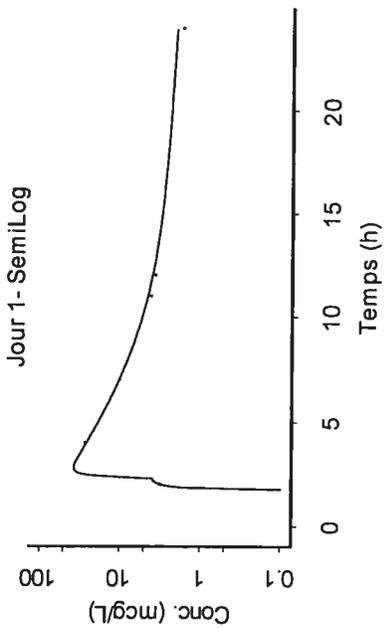
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2300



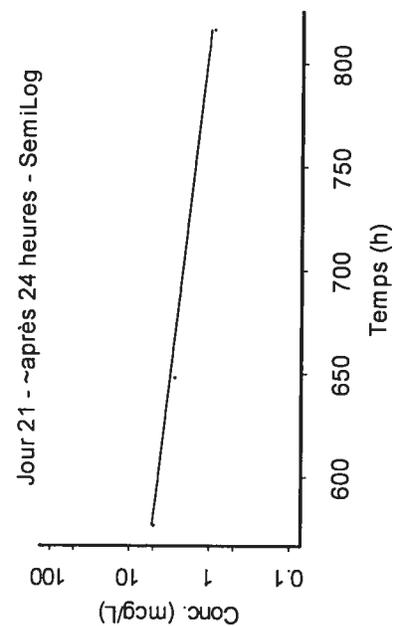
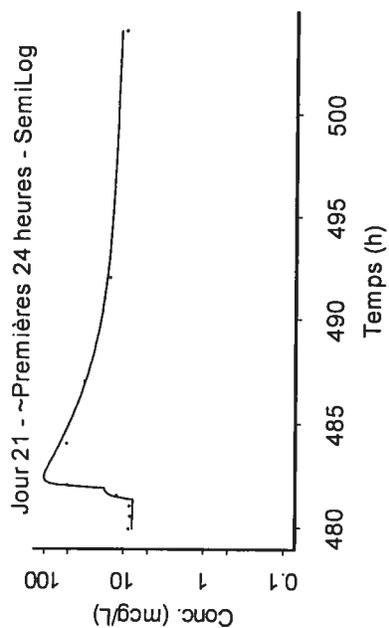
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2301



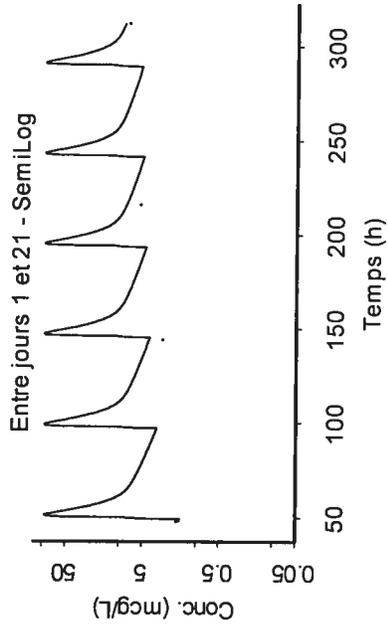
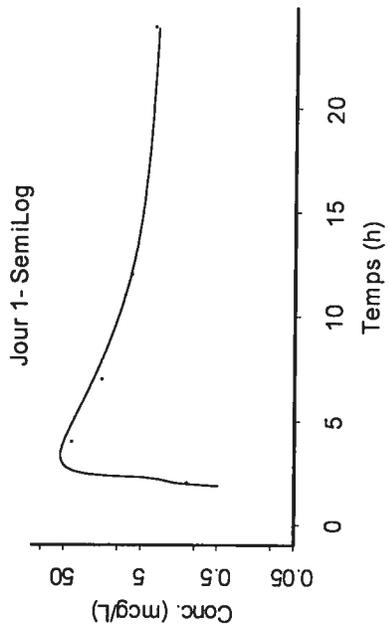
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2302



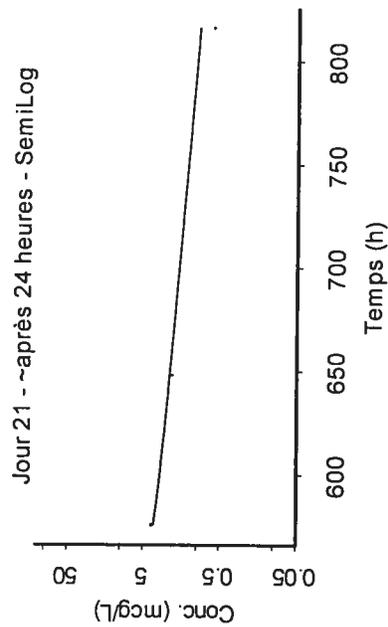
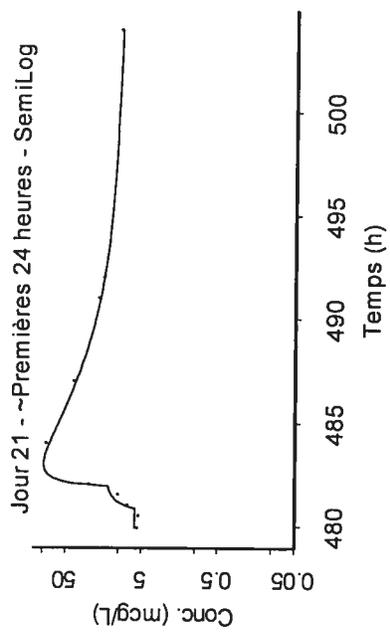
— Predicted
• Observed



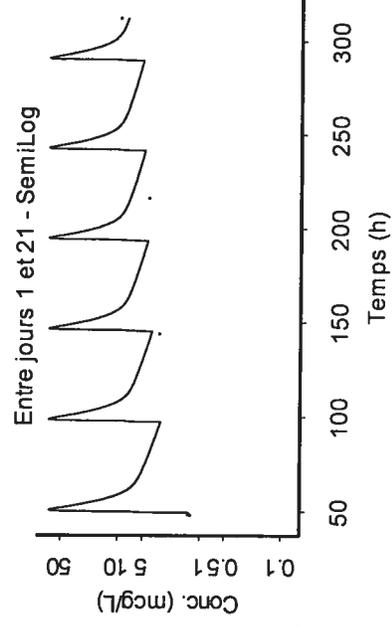
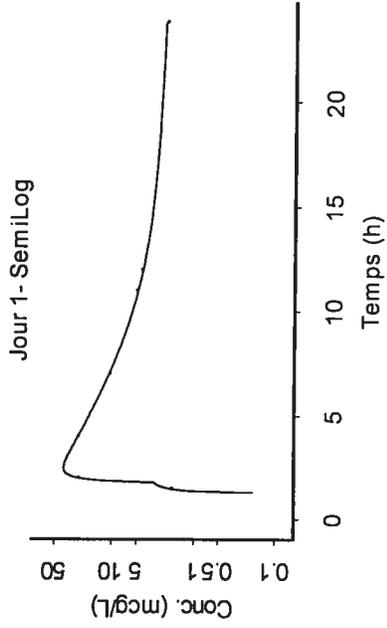
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2303



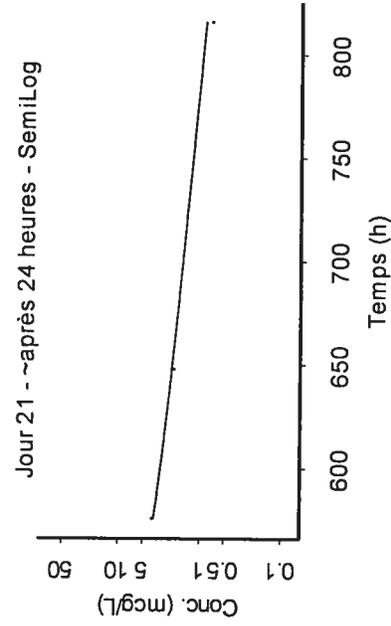
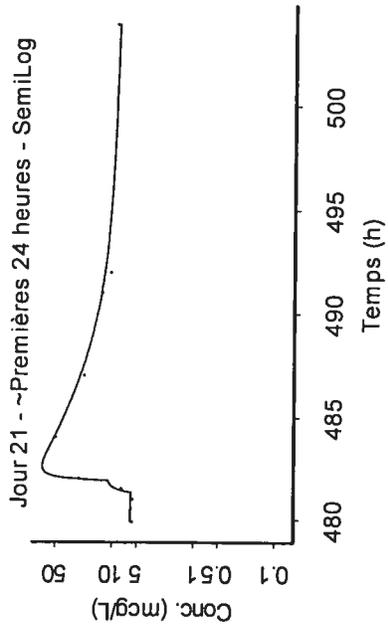
— Predicted
• Observed



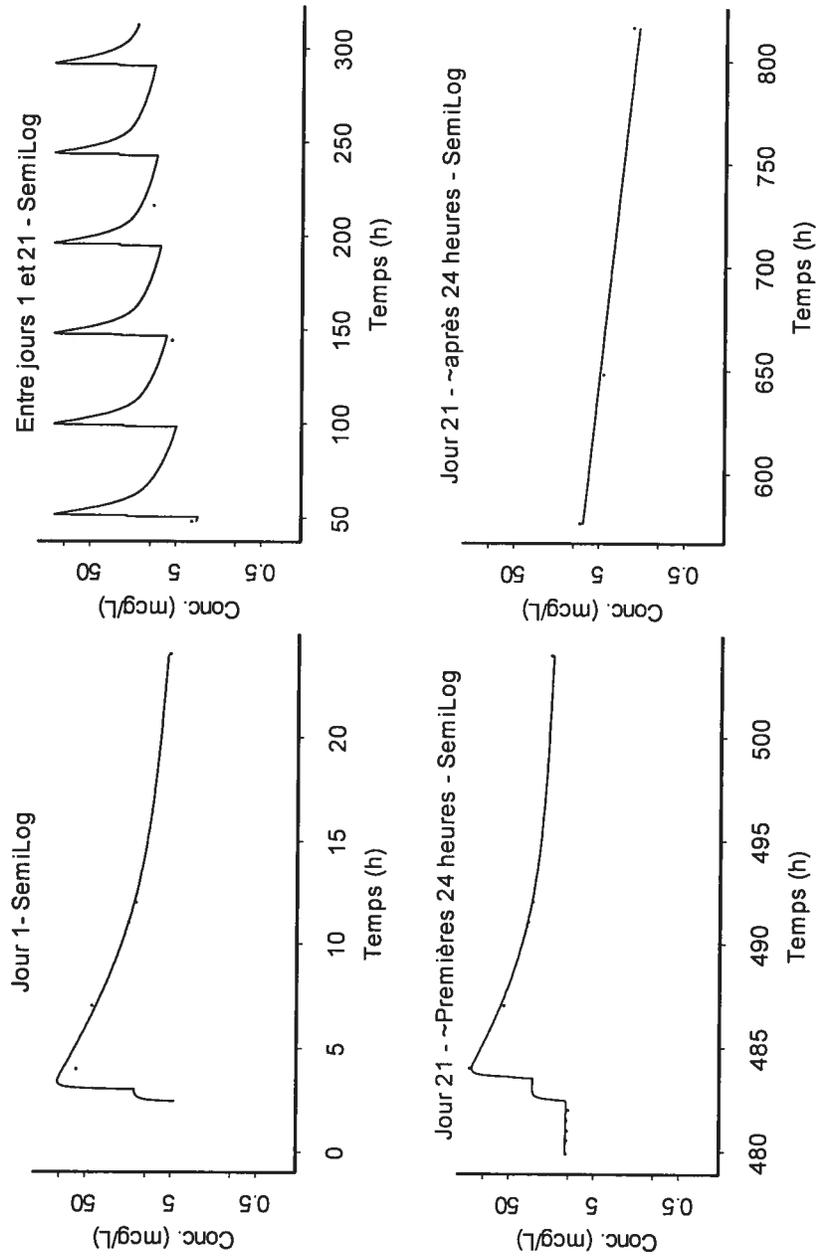
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2304



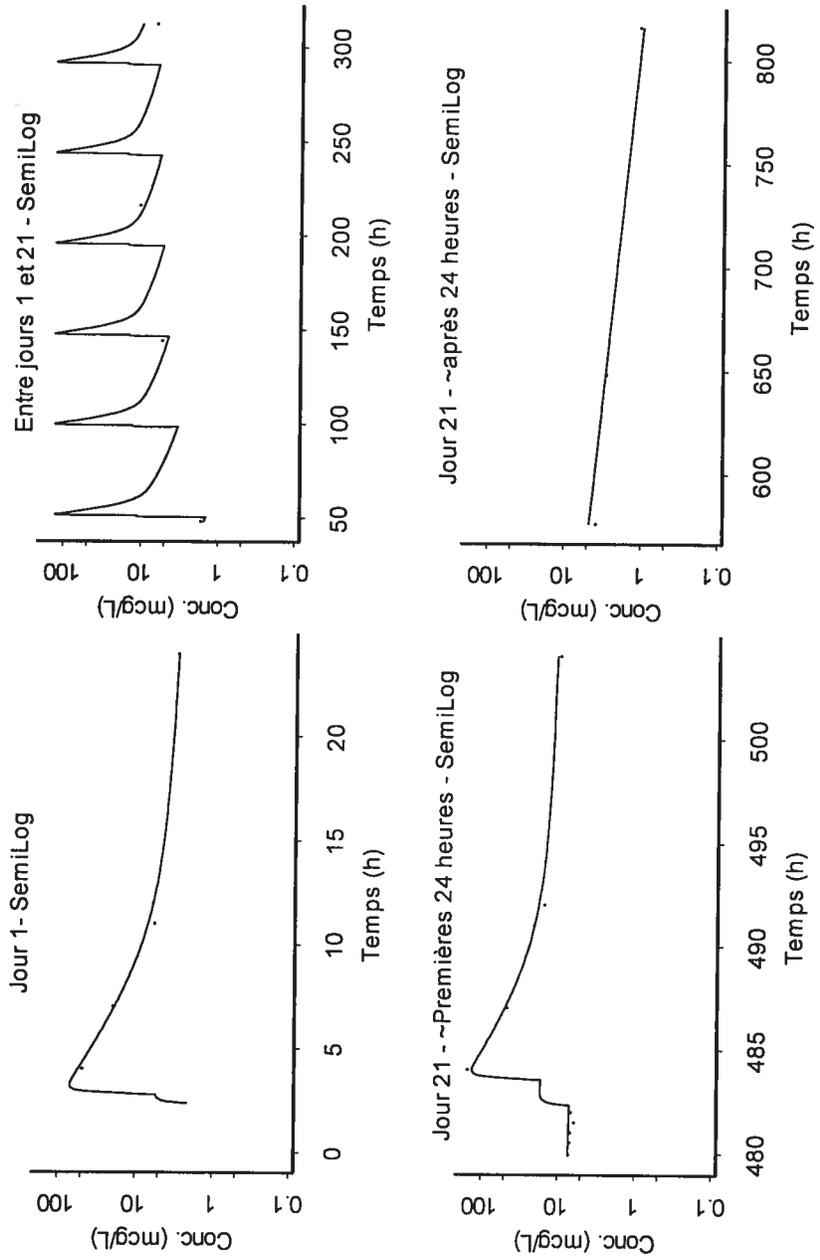
— Predicted
• Observed



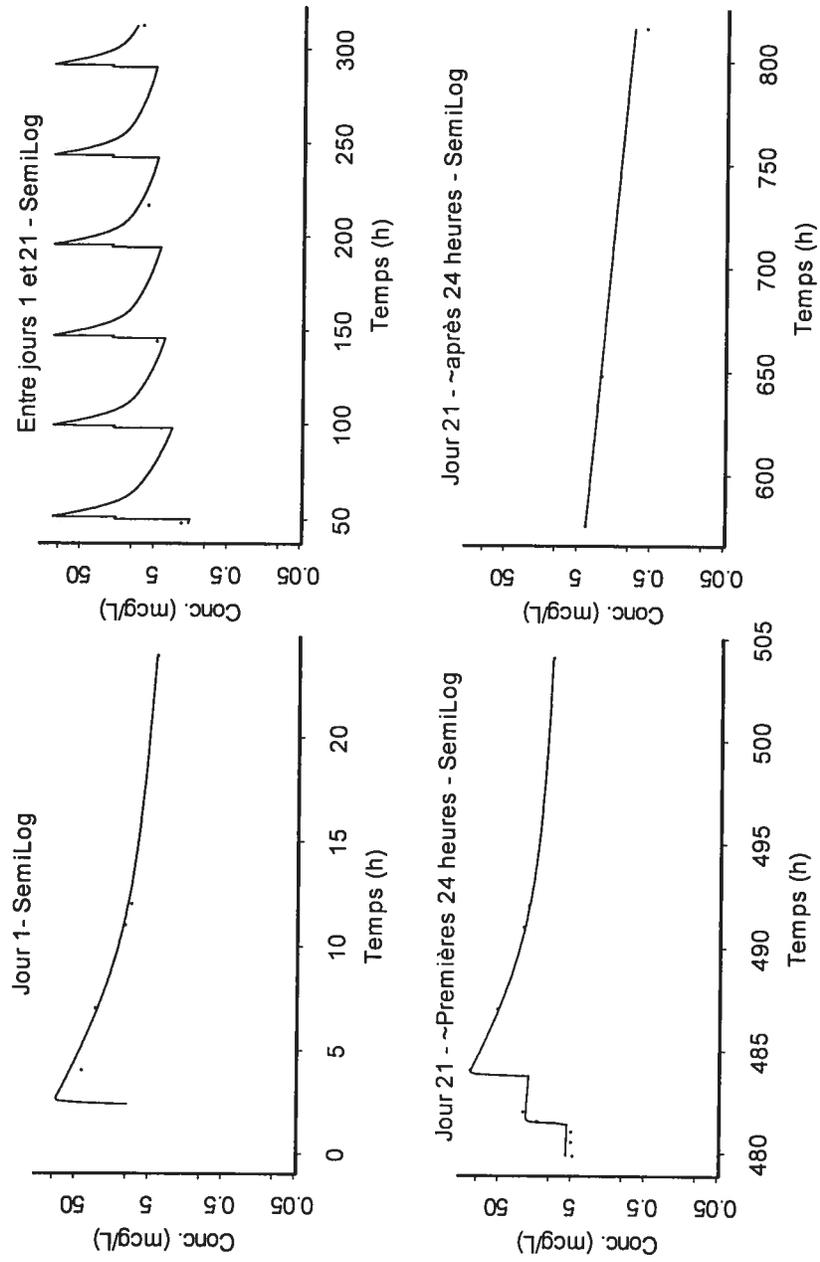
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 2305



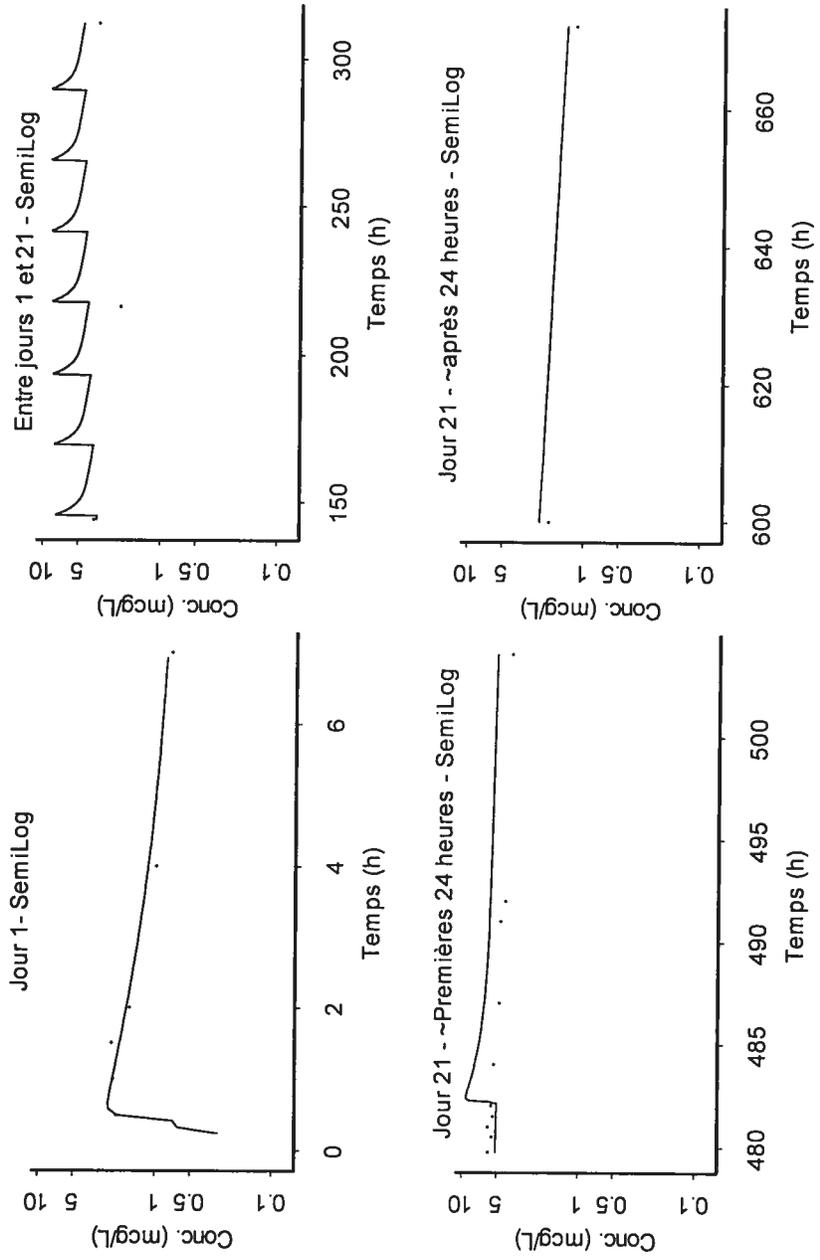
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2306



2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 2307

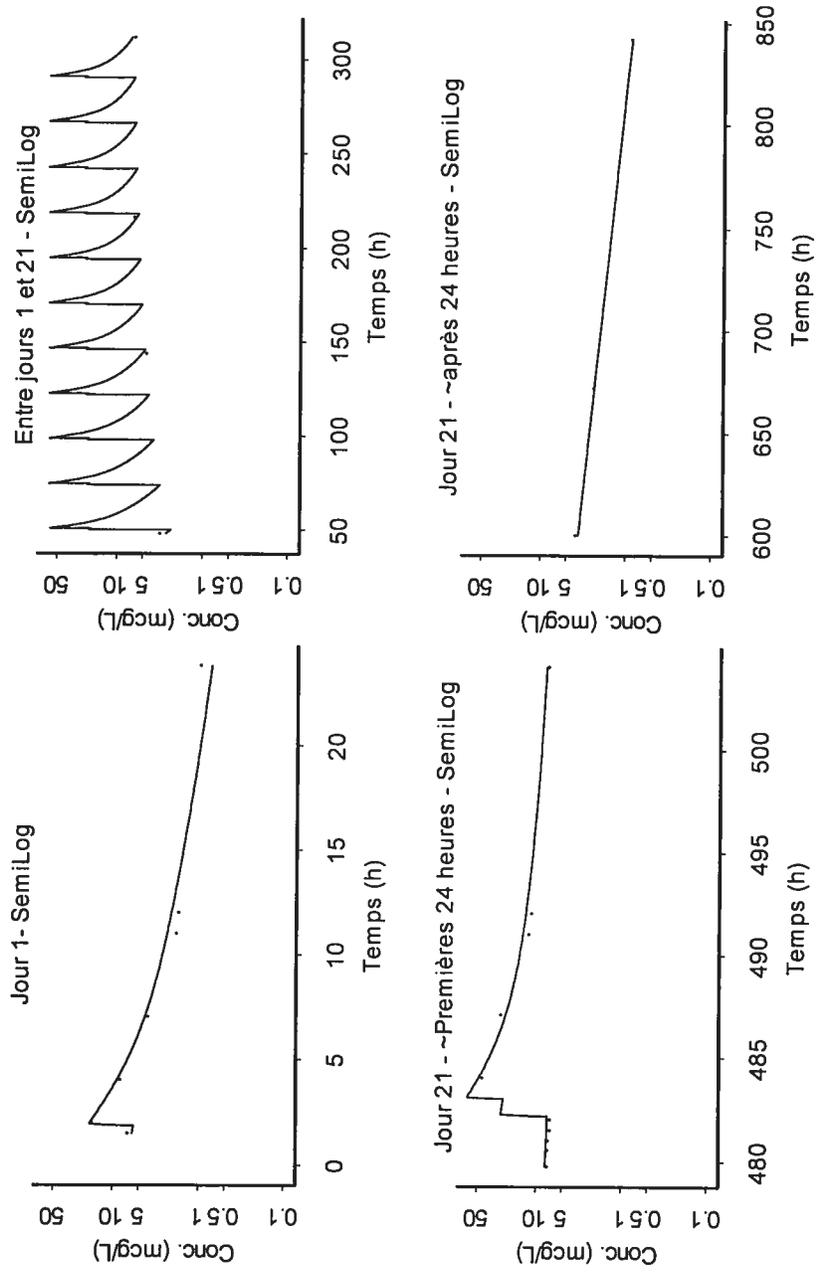


2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 3200

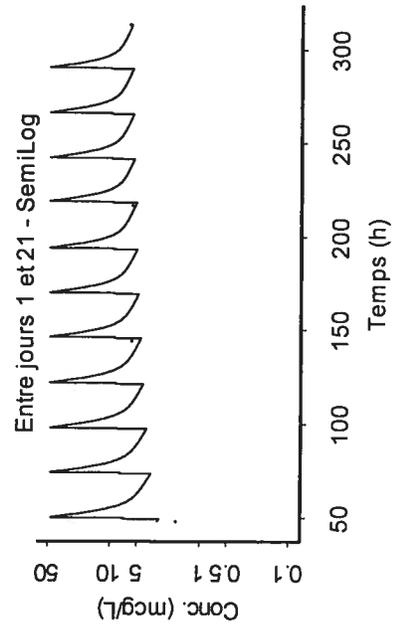
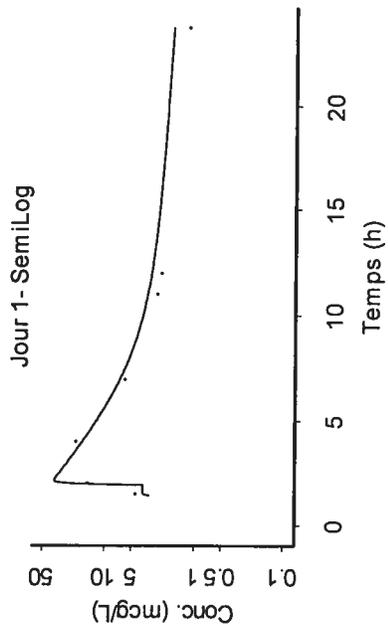


— Predicted
• Observed

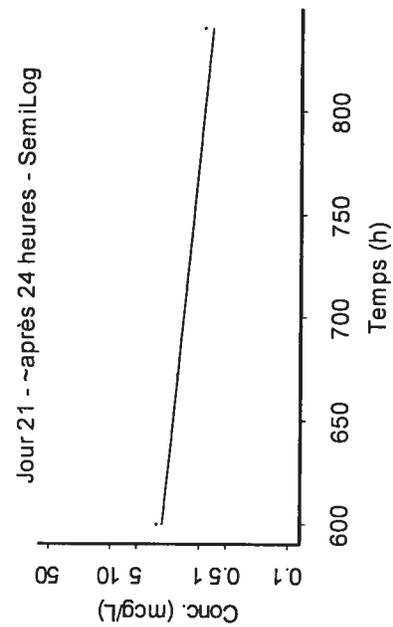
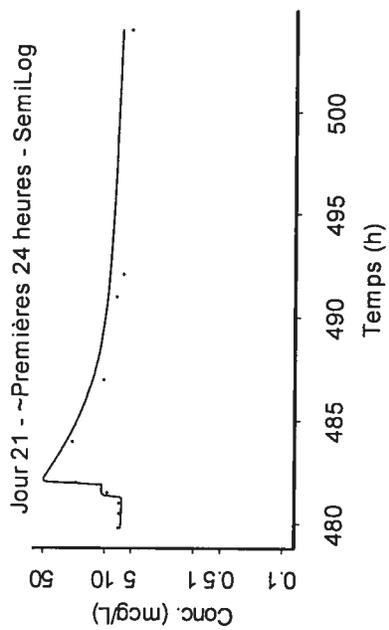
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 3202



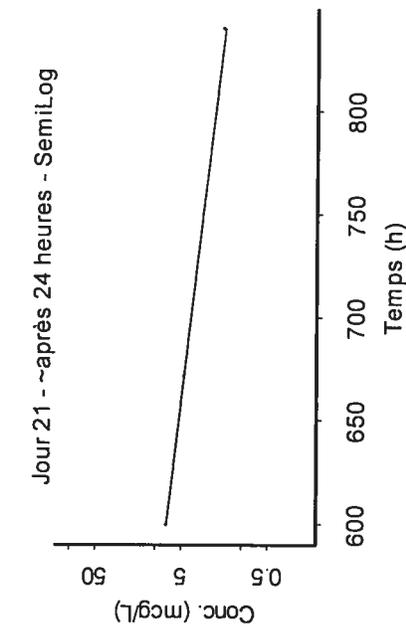
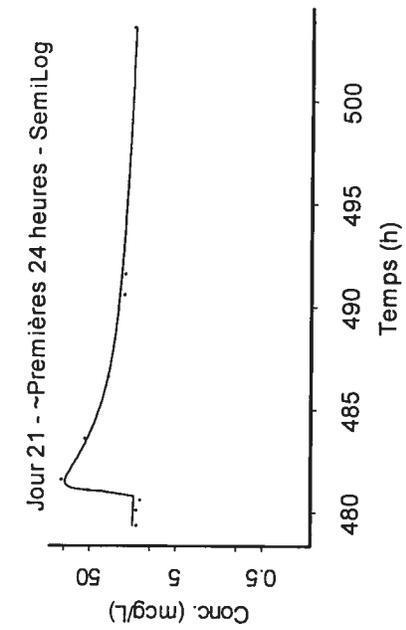
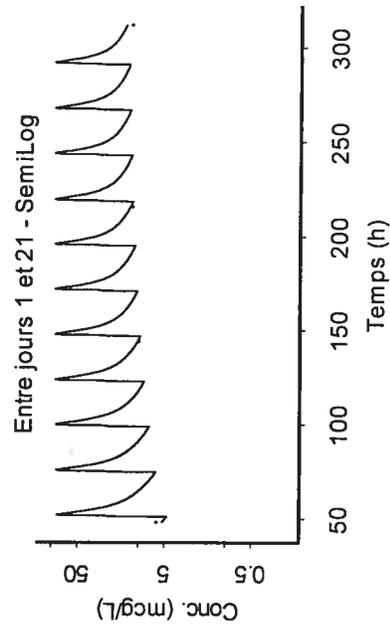
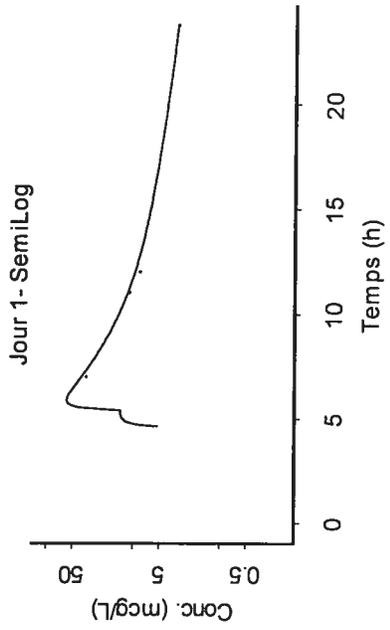
2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 3203



— Predicted
• Observed

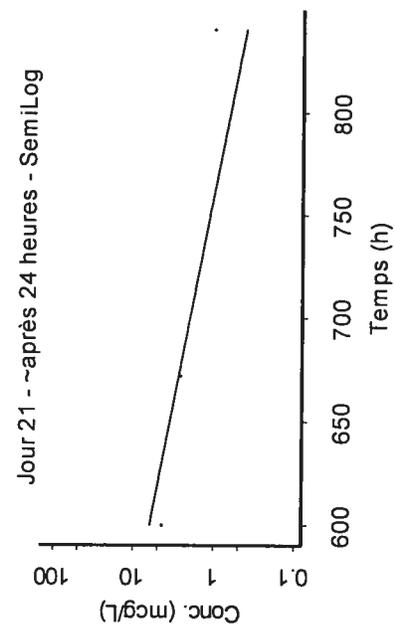
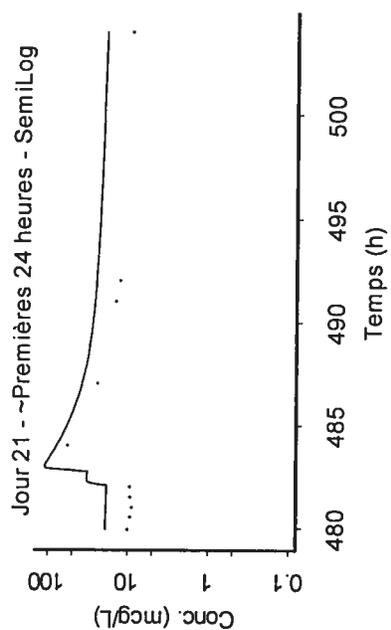
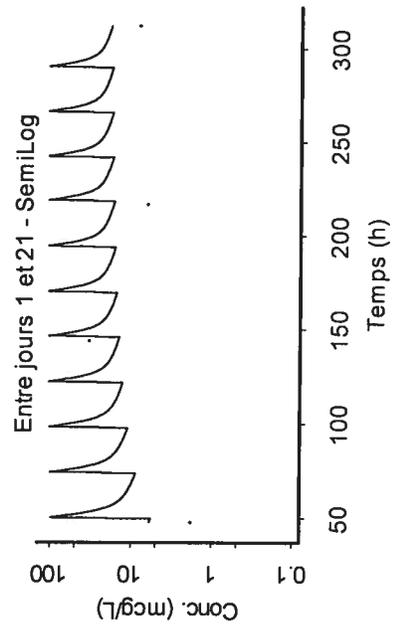
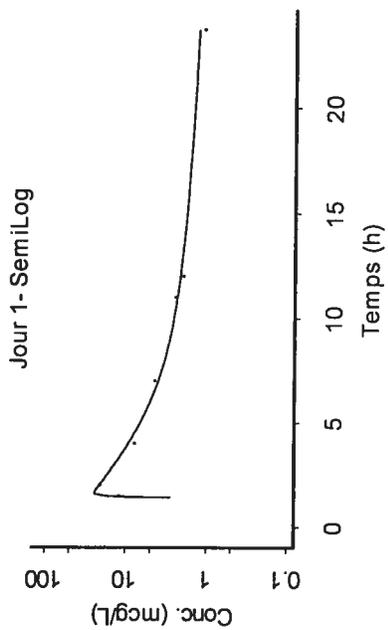


2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
 Sujet 3204



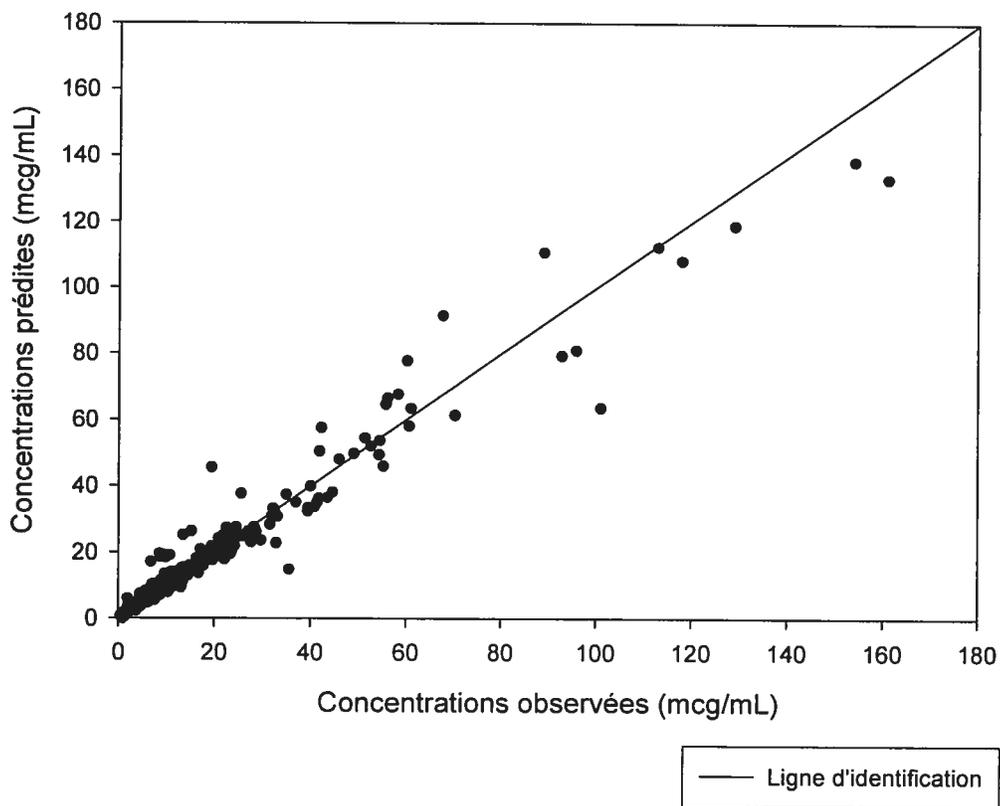
— Predicted
 • Observed

2 compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence; F différente pour jour 1
Sujet 3205



— Predicted
• Observed

Figure 2. Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population



Le graphique avec les axes détaillés

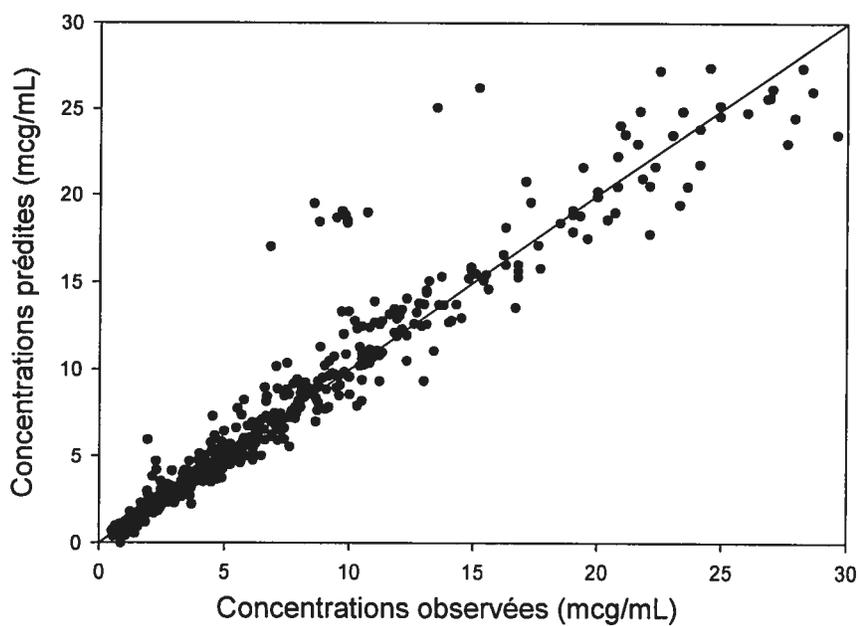
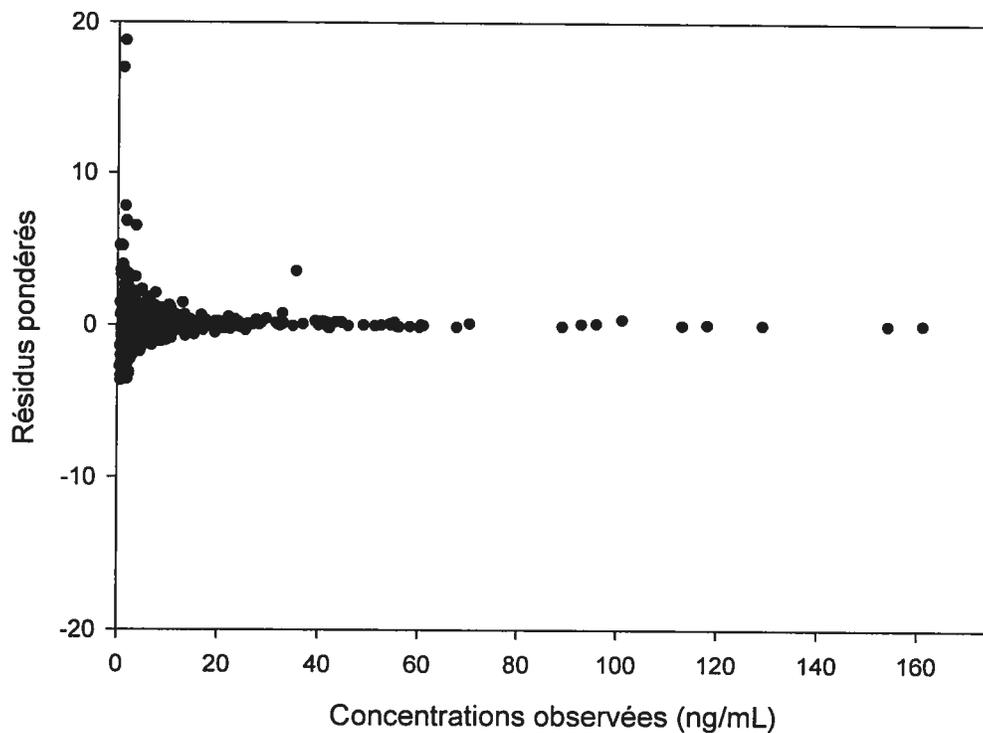
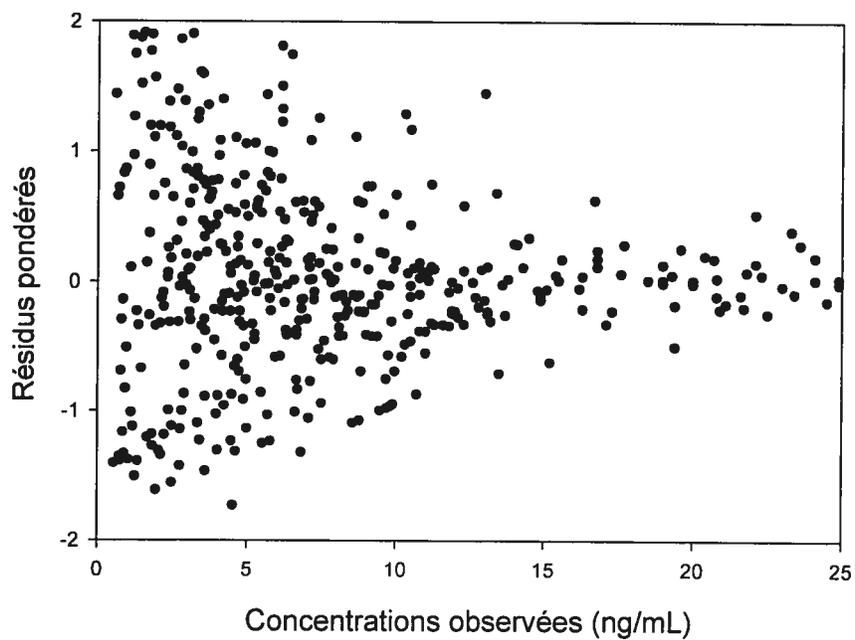


Figure 3. Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population



Le graphique avec les axes détaillés



Modèle fortran utilisé à partir d'IT2S®

```

C*****
C                               IT2S                               *
C                               Release 1998/02                   *
C*****
C                               *
C*****
C                               *
C*****
C                               *
C*****

      Subroutine DIFFEQ(T,X,XP)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      INTEGER i
      Real*8 T,X(MaxNDE),XP(MaxNDE),K,K12,K21,KA(2),
& alpha,MidTlag1,MidTlag2

CC
C-----C
C 1. Enter Differential Equations Below (e.g. XP(1) = -P(1)*X(1) ) C
C-----C
C X(1-21) = Depot Compartment 1
C X(22-42) = Depot Compartment 2
C X(43) = Central Compartment
C X(44) = Peripheral Compartment #1
C-----C
C Clearances values for elvucitabine

      K          = (P(8)+P(10))/P(9)
      K12         = P(10)/P(9)
      K21         = P(10)/P(11)
      alpha       = DMIN1(P(1),1D0)
      MidTlag1    = (P(2)+P(12)+P(6)+P(13))/2
      MidTlag2    = (P(2)+P(4)+P(12)+P(6)+P(7)+P(13))/2

C differential equations for elvucitabine after time zero

      XP(43)      = - K*X(43) + K21*X(44)
      XP(44)      = K12*X(43) - K21*X(44)

C absorption process

      DO i=0,20

      KA(1)       = 0D0
      KA(2)       = 0D0

      SELECT CASE (i)
      CASE (0)
      IF(T.GE.P(2)+P(12))
      & KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.P(2)+P(4)+P(12))
      & KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE (2)
      IF(T.GE.P(14)+MidTlag1)
      & KA(1) = P(3)*X(i+1)
      !Day 1
      !Day 3

```

```

      IF(T.GE.P(14)+MidTlag2)
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE (6)                                !Day 7
      IF(T.GE.P(15)+MidTlag1)
&      KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.P(15)+MidTlag2)
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE (9)                                !Day 10
      IF(T.GE.P(16)+MidTlag1)
&      KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.P(16)+MidTlag2)
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE (13)                               !Day 14
      IF(T.GE.P(17)+MidTlag1)
&      KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.P(17)+MidTlag2)
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE (20)                               !Day 21
      IF(T.GE.P(18)+P(6)+P(13))
&      KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.P(18)+P(6)+P(7)+P(13))
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      CASE DEFAULT                            !all other days
      IF(T.GE.i*24+MidTlag1)
&      KA(1) = P(3)*X(i+1)
      IF(T.GE.i*24+MidTlag2)
&      KA(2) = P(5)*X(i+22)
      END SELECT

```

C differential equations for elvucitabine after time zero

```

      XP(i+1) = -KA(1)
      XP(i+22) = -KA(2)

```

```

SELECT CASE (i)
CASE (0)      !Day 1
  XP(43)      = XP(43) +KA(1)*alpha*X(45) +KA(2)*(1-alpha)*X(45)
CASE (20)    !Day 21
  XP(43)      = XP(43) +KA(1)*alpha +KA(2)*(1-alpha)
CASE DEFAULT !all other days
  XP(43)      = XP(43) +KA(1)*alpha +KA(2)*(1-alpha)
END SELECT

```

END DO

```

C-----C
C-----C
C

```

```

      Return
      End

```

C#####C

```

Subroutine AMAT(A)
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Integer I,J
Real*8 A(MaxNDE,MaxNDE)

```

```

      DO I=1,Ndeqs
        Do J=1,Ndeqs
          A(I,J)=0.0D0
        End Do
      End Do
CC
C-----C
C 2. Enter non zero elements of state matrix {e.g. A(1,1) = -P(1) } C
C-----C
C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

      Subroutine OUTPUT(Y,T,X)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Real*8 Y(MaxNOE),T,X(MaxNDE)
CC
C-----C
C 3. Enter Output Equations Below {e.g. Y(1) = X(1)/P(2) } C
C-----C

      Y(1) = X(43)/P(9)

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

      Subroutine SYMBOL
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Integer Ieqsol,h,datasets,fitted,paramtot
      character*60 descr
      common /eqsol/ Ieqsol
      common /descr/ Descr
CC
C-----C
C 4. Enter as Indicated C
C-----C

      NDEqs = 45 ! Enter # of Diff. Eqs.
      NSParam = 18 ! Enter # of System Parameters.
      NVparam = 2 ! Enter # of Variance Parameters.
      Ieqsol = 1 ! Model type: 1 - DIFFEQ, 2 - AMAT, 3 - OUTPUT only.
      Descr = '2cpt,2ka,2 Tlag same for Days 1 & 21,Frel after D1'
      datasets = 24 ! Enter # of independent data sets
      fitted = 11 ! Enter # of fitted parameters
      paramtot = 65 ! Enter # of system,variance and I.C.

```

```

C-----C
C-----C
C
CC
C-----C
C 4. Enter Symbol for Each System Parameter (eg. Psym(1)='Kel') C
C-----C

      Psym( 1) = 'alpha'
      Psym( 2) = 'D1lag1_h'
      Psym( 3) = 'Ka1_1/h'
      Psym( 4) = 'D1lag2_h'
      Psym( 5) = 'Ka2_1/h'
      Psym( 6) = 'D21lag1_h'
      Psym( 7) = 'D21lag2_h'
      Psym( 8) = 'CL/F_L/h'
      Psym( 9) = 'Vc/F_L'
      Psym(10) = 'CLd17/F_L/h'
      Psym(11) = 'Vp1/F_L'
      Psym(12) = 'D1minTlag_h'
      Psym(13) = 'D21minTlag_h'
      Psym(14) = 'Day3_Dose Time_h'
      Psym(15) = 'Day7_Dose Time_h'
      Psym(16) = 'Day10_Dose Time_h'
      Psym(17) = 'Day14_Dose Time_h'
      Psym(18) = 'Day21_Dose Time_h'

      open(unit=82,file='symbol.dat',status='Unknown')
      write(82,'(I3)') datasets
      write(82,'(I3)') fitted
      write(82,'(I3)') paramtot
      do h=1,NSParam
         write(82,111) Psym(h)
      end do
      close(82)
111  format(a10,1x)

C-----C
C-----C
C
CC
C-----C
C 4. Enter Symbol for Each Variance Parameter (eg: PVsym(1)='Sigma') C
C-----C

      PVsym(1)='SlopeP'
      PVsym(2)='InterP'

C-----C
C-----C
C

      Return
      End

C#####C

      Subroutine VARMOD(V,T,X,Y)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Real*8 V(MaxNOE),T,X(MaxNDE),Y(MaxNOE)

```

```

CC
C-----C
C 5.   Enter Variance Model Equations Below      C
C      {e.g. V(1) = PV(1)**2 * Y(1)**PV(2) }    C
C-----C

      V(1) = (PV(1)*Y(1) + PV(2))**2

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

      Subroutine Prior(Pmean,Pcov)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Integer I,J,K,M,fitted
      Logical exists
      Real*8 Pmean(MaxNSP+MaxNDE)
      Real*8 Pcov(MaxNSP+MaxNDE, MaxNSP+MaxNDE)

      Do I=1,NSparam
         Pmean(I) = 0.0D0
         Do J=1,NSparam
            Pcov(J,I) = 0.0D0
         End Do
      End Do

      inquire (FILE='pmeanup.dat',EXIST=exists)

      if (.NOT. exists) then

C Search and replace (below) the 3 occurrences of the variable 'fitted'

      open(80,file='pmeanup.zzz',status='Unknown')
      open(81,file='pcovup.zzz',status='Unknown')
      do i=1,11
         read(80,*) Pmean(i)
         read(81,*) Pcov(i,i)
      end do
      close(80)
      close(81)

      else

      open(80,file='pmeanup.dat',status='Unknown')
      do i=1,11
         read(80,*) Pmean(i)
      end do
      close(80)
      open(81,file='pcovup.dat',status='Unknown')
      do i=1,11
         do j=1,i
            read(81,*) k,m,Pcov(k,m)
         end do
      end do

```

```
22      format(i2,1x,i2,1x,G14.7E2)
      close(81)

      end if

      Return
      End
```

Tableau II. Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 5 mg de l'elvucitabine (jour 1)

Sujet	Elvucitabine dans le plasma				Tmax h
	Séquence	Période	AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	
2100	AB	1	26.1	2.47	4.00
2101	AB	1	45.1	6.08	11.00
2102	AB	1	76.1	9.67	4.00
2103	AB	1	8.4!	1.37	4.00
2104	AB	1	48.0	6.24	11.00
2105	AB	1	85.9	13.20	4.00
2106	AB	1	49.9	7.14	11.00
2107	AB	1	88.1	11.80	4.00
Moyenne			59.90	7.246	6.625
Écart type			23.568	4.1711	3.6228
CV%			39.3	57.6	54.7
Min			26.1	1.37	4.00
Max			88.1	13.20	11.00
Médiane			49.9	6.69	4.00
N			7	8	8
Moyenne géométrique			55.53	5.855	NC
CV% géométrique			45.9	92.2	NC

! = AUC 0-24 du sujet 2103 exclus des statistiques descriptive
 NC = Non calculé

Tableau III. Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 5 mg de l'elvucitabine (jour 21)

Sujet	Séquence	Période	Elvucitabine dans le plasma							Varea/F L
			AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	Tmax h	Kel 1/h	T½ h	CL/F (ss) L/h		
2100	AB	2	85.9	5.58	4.00	0.01034	67.0	58.2	5628	
2101	AB	2	193.2	19.30	4.00	0.01025	67.6	25.9	2524	
2102	AB	2	239.9	41.30	4.00	0.01010	68.7	20.8	2064	
2103	AB	2	139.3	12.80	4.00	0.00982	70.6	35.9	3653	
2104	AB	2	249.8	29.60	2.00	0.00555	124.8	20.0	3604	
2105	AB	2	199.1	20.00	2.00	0.00524	132.3	25.1	4791	
2106	AB	2	276.0	23.30	12.00	0.00577	120.1	18.1	3139	
2107	AB	2	326.2	32.80	23.98	0.00781	88.8	15.3	1963	
Moyenne			213.68	23.085	6.998	0.008111	92.47	27.42	3420.9	
Écart type			76.550	11.3686	7.5538	0.0022926	28.584	13.930	1292.00	
CV%			35.8	49.2	107.9	28.3	30.9	50.8	37.8	
Min			85.9	5.58	2.00	0.00524	67.0	15.3	1963	
Max			326.2	41.30	23.98	0.01034	132.3	58.2	5628	
Médiane			219.5	21.65	4.00	0.00882	79.7	23.0	3372	
N			8	8	8	8	8	8	8	
Moyenne géométrique			199.24	20.015	NC	NC	NC	25.09	3214.5	
CV% géométrique			44.6	69.8	NC	NC	NC	44.6	39.2	

NC = Non calculé

Tableau IV. Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 10 mg de l'elvucitabine (jour 1)

Sujet	Elvucitabine dans le plasma				Tmax h
	Séquence	Période	AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	
2200	CD	1	224.4	40.00	4.00
2201	CD	1	111.6	21.60	2.00
2202	CD	1	201.3	39.40	4.00
3200	CD	1	9.4!	2.45	1.50
3202	CD	1	85.6	18.50	2.00
3203	CD	1	129.5	22.10	4.00
3204	CD	1	235.5	36.90	7.00
3205	CD	1	96.8	21.80	2.00
Moyenne			154.96	25.344	3.313
Écart type			63.463	12.8396	1.8310
CV%			41.0	50.7	55.3
Min			85.6	2.45	1.50
Max			235.5	40.00	7.00
Médiane			129.5	21.95	3.00
N			7	8	8
Moyenne géométrique			143.85	20.173	NC
CV% géométrique			43.8	112.9	NC

! = AUC 0-24 du sujet 3200 exclus des statistiques descriptive
 NC = Non calculé

Tableau V. Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 10 mg de l'elvucitabine (jour 21)

Sujet	Séquence	Période	Elvucitabine dans le plasma							Varea/F L
			AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	Tmax h	Kel 1/h	T½ h	CL/F (ss) L/h		
2200	CD	2	558.2	56.10	4.00	0.00634	109.3	17.9	2824	
2201	CD	2	577.2	58.30	4.00	0.00675	102.8	17.3	2569	
2202	CD	2	409.1	34.90	6.98	0.00623	111.3	24.4	3927	
3200	CD	2	114.0	6.16	1.00	0.00813	85.3	87.7	10793	
3202	CD	2	393.6	45.90	4.00	0.00602	115.1	25.4	4220	
3203	CD	2	237.2	24.50	4.00	0.00483	143.5	42.2	8725	
3204	CD	2	740.0	113.00	1.98	0.00615	112.6	13.5	2196	
3205	CD	2	453.9	60.20	4.00	0.00603	114.9	22.0	3653	
Moyenne			435.40	49.883	3.746	0.006310	111.86	31.32	4863.4	
Écart type			197.609	31.6138	1.7505	0.0009162	16.104	24.381	3147.84	
CV%			45.4	63.4	46.7	14.5	14.4	77.9	64.7	
Min			114.0	6.16	1.00	0.00483	85.3	13.5	2196	
Max			740.0	113.00	6.98	0.00813	143.5	87.7	10793	
Médiane			431.5	51.00	4.00	0.00619	112.0	23.2	3790	
N			8	8	8	8	8	8	8	
Moyenne géométrique			383.84	39.024	NC	NC	NC	26.05	4166.6	
CV% géométrique			65.1	106.0	NC	NC	NC	65.1	61.9	

NC = Non calculé

Tableau VI. Paramètres PK noncompartmentaux pour la cohorte de 20 mg de l'elvucitabine (jour 1)

Sujet	Elvucitabine dans le plasma				Tmax h
	Séquence	Période	AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	
2300	EF	1	196.3	32.50	2.00
2301	EF	1	201.6	21.70	4.00
2302	EF	1	160.5	28.60	4.00
2303	EF	1	255.6	41.80	4.00
2304	EF	1	198.1	26.90	4.00
2305	EF	1	491.8	67.70	4.00
2306	EF	1	274.5	51.30	4.00
2307	EF	1	315.0	42.20	4.00
Moyenne			261.68	39.088	3.750
Écart type			105.683	15.0670	0.7071
CV%			40.4	38.5	18.9
Min			160.5	21.70	2.00
Max			491.8	67.70	4.00
Médiane			228.6	37.15	4.00
N			8	8	8
Moyenne géométrique			246.60	36.746	NC
CV% géométrique			36.5	38.6	NC

NC = Non calculé

Tableau VII. Paramètres PK noncompartimentaux pour la cohorte de 20 mg de l'elvucitabine (jour 21)

Sujet	Séquence	Période	Elvucitabine dans le plasma							Varea/F L
			AUC 0-24 ng/mL*h	Cmax ng/mL	Tmax h	Kel 1/h	T½ h	CL/F (ss) L/h		
2300	EF	2	908.8	118.00	4.00	0.00621	111.6	22.0	3544	
2301	EF	2	819.8	101.00	4.00	0.00758	91.4	24.4	3218	
2302	EF	2	556.0	55.70	4.00	0.00701	98.9	36.0	5131	
2303	EF	2	653.0	95.80	4.00	0.00748	92.7	30.6	4095	
2304	EF	2	424.7	52.60	4.00	0.00674	102.9	47.1	6991	
2305	EF	2	998.5	154.00	4.00	0.00552	125.6	20.0	3629	
2306	EF	2	819.8	161.00	4.00	0.00528	131.3	24.4	4623	
2307	EF	2	811.7	129.00	4.00	0.00775	89.5	24.6	3180	
Moyenne			749.04	108.388	4.000	0.006695	105.49	28.64	4301.3	
Écart type			190.248	40.4741	0.0000	0.0009436	15.934	9.010	1283.06	
CV%			25.4	37.3	0.0	14.1	15.1	31.5	29.8	
Min			424.7	52.60	4.00	0.00528	89.5	20.0	3180	
Max			998.5	161.00	4.00	0.00775	131.3	47.1	6991	
Médiane			815.7	109.50	4.00	0.00687	100.9	24.5	3862	
N			8	8	8	8	8	8	8	
Moyenne géométrique			725.00	100.848	NC	NC	NC	27.59	4158.1	
CV% géométrique			29.0	44.4	NC	NC	NC	29.0	27.4	

NC = Non calculé

**APPENDICE II – Résultats de l'étude à dose unique chez des sujets
sains**

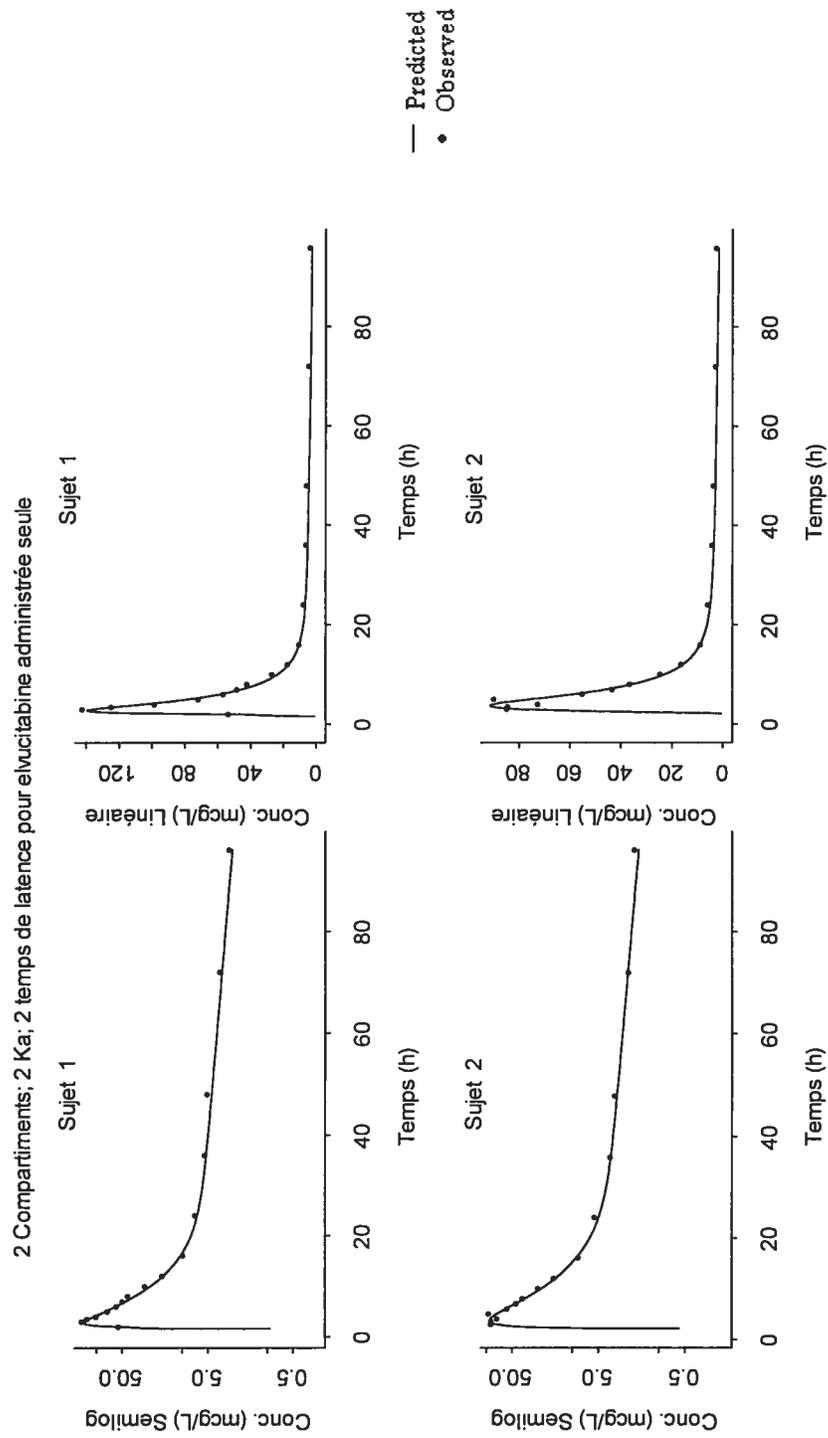
Tableau VIII. Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine administré seule

No. de Sujet	Paramètres PK estimés										Qualité de l'ajustement	
	Peak 1% %	Jour 1 Lag1 h	Ka1 h ⁻¹	Jour 1 Lag2 h	Ka2 h ⁻¹	CL/F L/h	Vc/F L	CLd1/F L/h	Vp1/F L	r ² (plasma)		
1	55.3	1.563	0.206	1.974	0.434	16.1	12.4	16.8	709	0.993		
2	57.0	2.079	0.191	2.278	0.435	22.0	32.5	18.3	830	0.963		
3	65.1	1.887	0.245	2.350	0.581	12.0	6.9	8.9	420	0.985		
4	21.4	1.219	0.131	1.952	0.369	23.2	29.3	25.5	812	0.991		
5	9.9	0.816	0.244	2.555	0.419	19.8	69.6	13.5	602	0.866		
6	53.8	0.114	0.251	0.607	0.454	15.0	40.0	14.0	535	0.922		
7	31.0	0.605	0.157	1.601	0.428	18.6	20.4	14.9	711	0.995		
8	34.1	5.966	0.192	6.383	0.434	13.6	23.8	12.5	633	0.999		
9	99.0	2.318	0.311	2.765	0.679	12.5	14.4	8.9	404	0.989		
10	35.0	1.312	0.132	2.051	0.442	28.0	23.9	21.0	989	0.996		
11	35.9	2.488	0.145	3.378	0.489	21.7	20.5	20.1	874	0.974		
12	15.2	1.115	0.146	1.747	0.275	25.8	56.0	25.6	1019	0.961		
13	44.6	1.328	0.152	1.843	0.384	22.8	19.2	21.4	885	0.995		
14	35.0	1.819	0.227	2.948	0.282	14.9	73.8	11.2	609	0.804		
15	24.9	1.986	0.181	2.993	0.485	14.1	12.5	15.5	607	0.985		
16	30.8	1.904	0.184	2.278	0.447	13.8	15.2	18.7	671	0.997		
17	18.4	0.979	0.049	1.921	0.385	16.2	10.5	21.0	998	0.993		
18	53.1	1.128	0.192	1.665	0.427	21.6	33.6	16.7	735	0.983		
19	23.5	0.983	0.129	1.627	0.383	12.2	8.6	9.5	526	0.998		
20	31.5	0.078	0.111	1.774	0.396	27.4	38.4	24.9	980	0.985		
21	50.8	2.438	0.214	3.251	0.455	15.0	36.9	12.4	598	0.994		
22	74.7	2.219	0.226	2.571	0.554	18.1	12.6	16.2	649	0.984		
23	69.2	0.229	0.212	0.634	0.599	14.8	14.2	13.5	538	0.969		
24	70.5	2.535	0.255	2.872	0.583	12.5	11.0	13.1	556	0.996		
26	65.5	0.875	0.202	1.328	0.620	10.7	8.2	9.7	506	0.996		
27	40.1	1.907	0.060	2.673	0.463	24.8	39.1	23.3	1247	0.987		
28	42.1	0.790	0.227	1.581	0.475	11.2	40.0	7.4	336	0.996		
29	27.8	2.436	0.109	3.304	0.349	23.3	13.4	26.0	873	0.997		
30	66.7	1.389	0.231	1.822	0.569	14.6	21.0	13.3	533	0.996		
Moyenne	44.20	1.6036	0.1831	2.3009	0.4585	17.80	26.14	16.33	702.8	0.9755		
Écart type	20.966	1.10972	0.05998	1.0585	0.0963	5.201	17.64	5.544	214.64	0.04286		
CV%	47.4	69.2	32.8	46.0	21.0	29.2	67.5	33.9	30.5	4.4		
Médiane	40.1	1.389	0.192	2.051	0.442	16.1	20.5	15.5	649	0.991		
Min	9.9	0.078	0.049	0.607	0.275	10.7	6.9	7.4	336	0.804		
Max	99.0	5.966	0.311	6.383	0.679	28.0	73.8	26.0	1247	0.999		
n	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29		

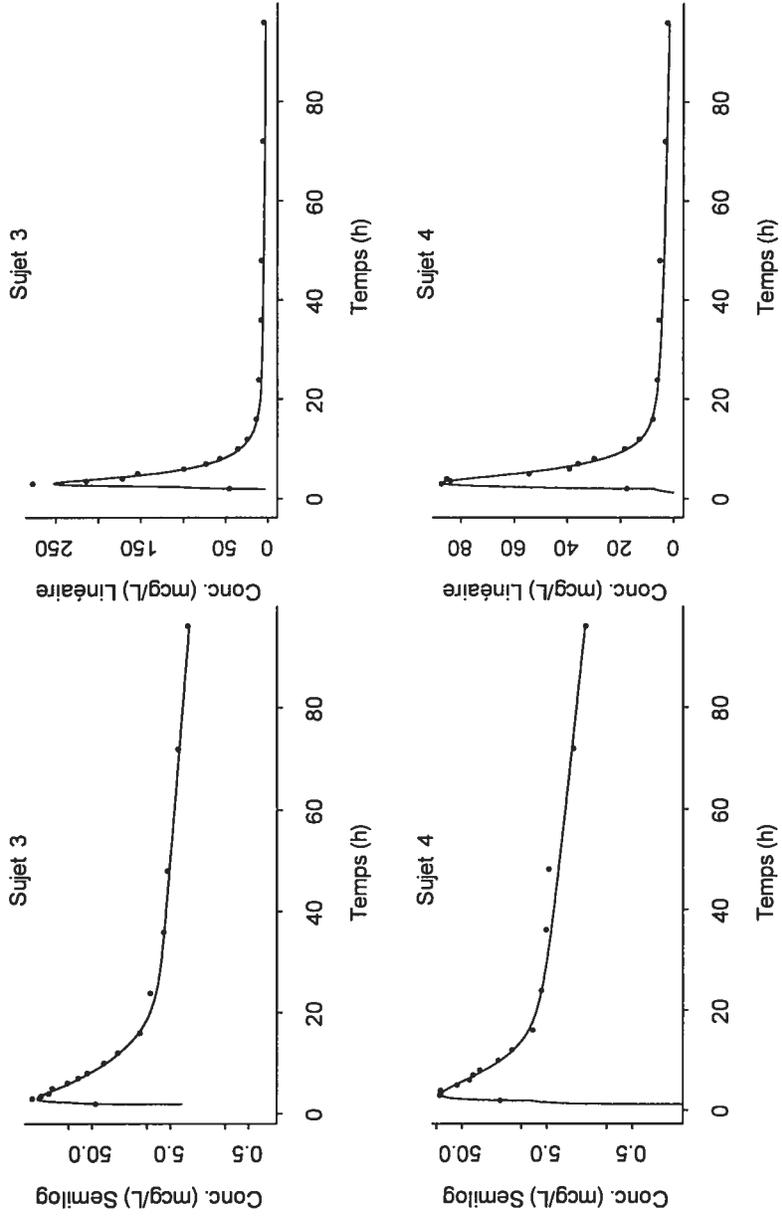
Tableau IX. Valeurs individuelles des paramètres PK de population calculés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine administré seule

Paramètres PK calculés		
No. de Sujet	Vss/F	λ_z -HL
	L	h
1	722	60.2
2	863	58.1
3	427	57.2
4	841	46.8
5	671	53.0
6	575	52.2
7	731	59.9
8	656	68.0
9	418	54.3
10	1012	57.4
11	895	58.4
12	1075	55.7
13	904	55.8
14	683	67.7
15	619	57.3
16	687	58.9
17	1008	75.7
18	768	54.5
19	534	68.4
20	1018	52.5
21	634	61.8
22	661	52.9
23	552	53.2
24	567	60.7
26	514	69.0
27	1286	72.4
28	376	53.4
29	886	49.5
30	554	53.5
Moyenne	728.9	58.57
Écart type	218.21	7.033
CV%	29.9	12.0
Médiane	683	57.3
Min	376	46.8
Max	1286	75.7
n	29	29

Figure 4. Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elucitabine administré seule et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 30 sujets

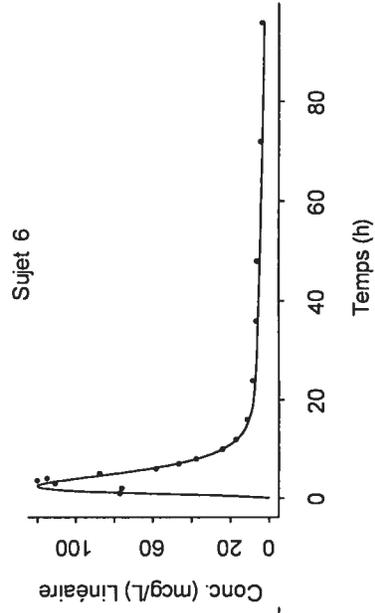
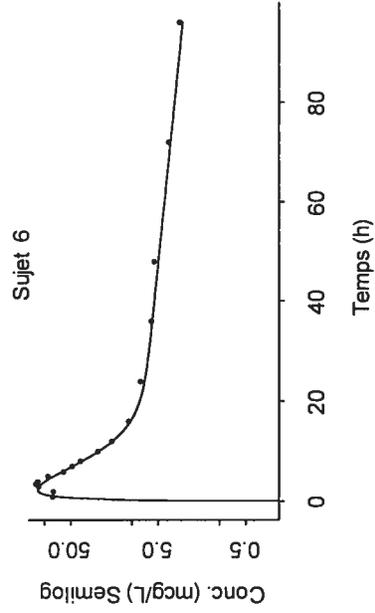
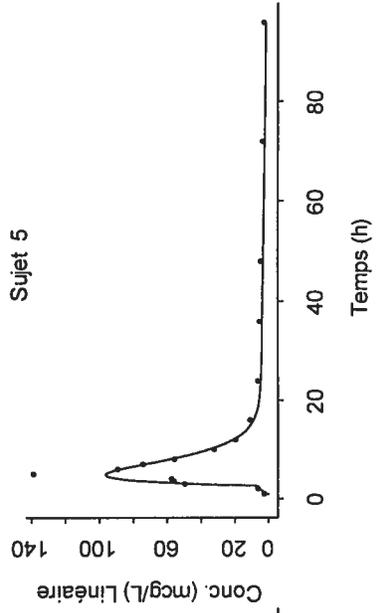
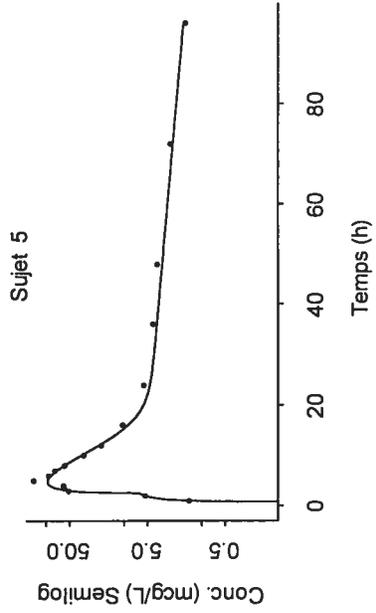


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



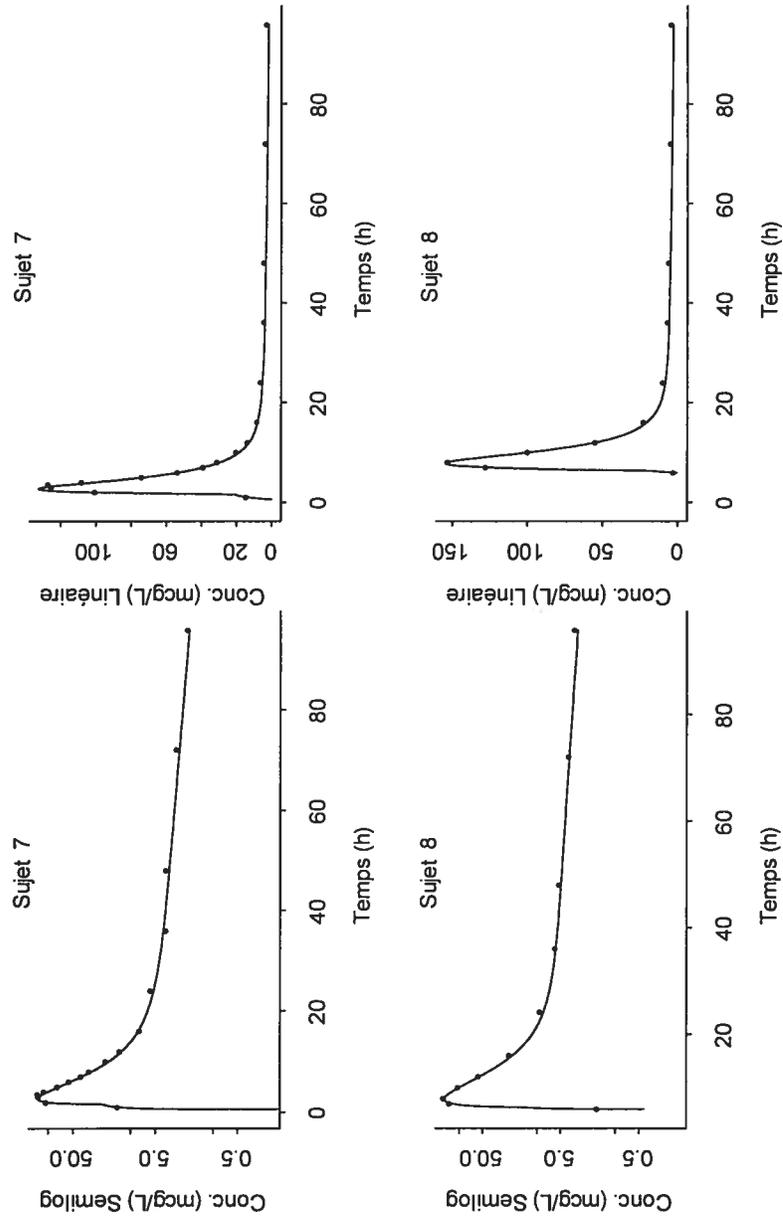
— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine administrée seule

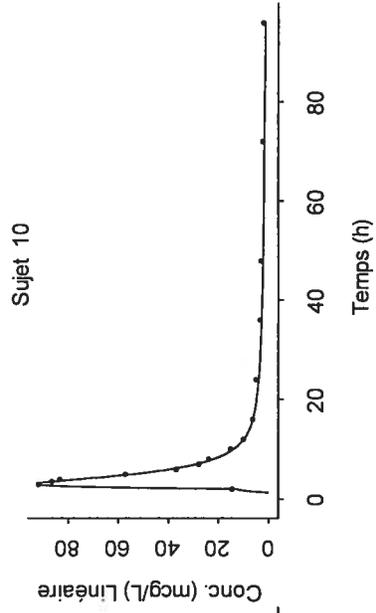
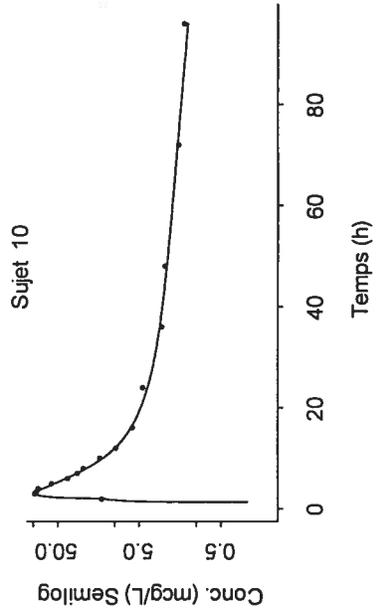
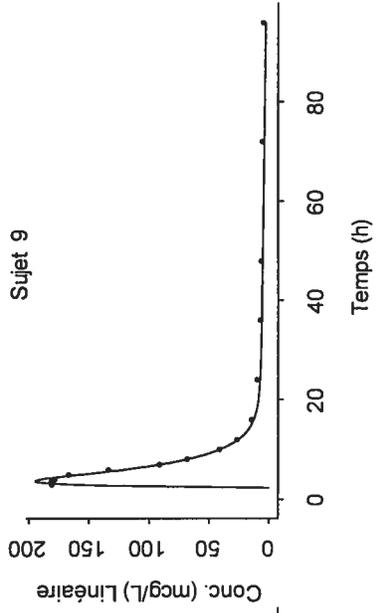
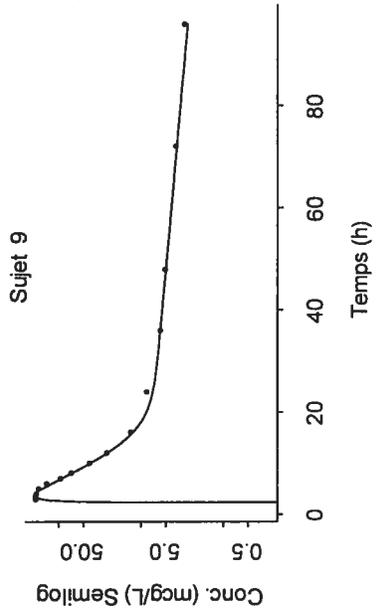


— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elivicitabine administrée seule

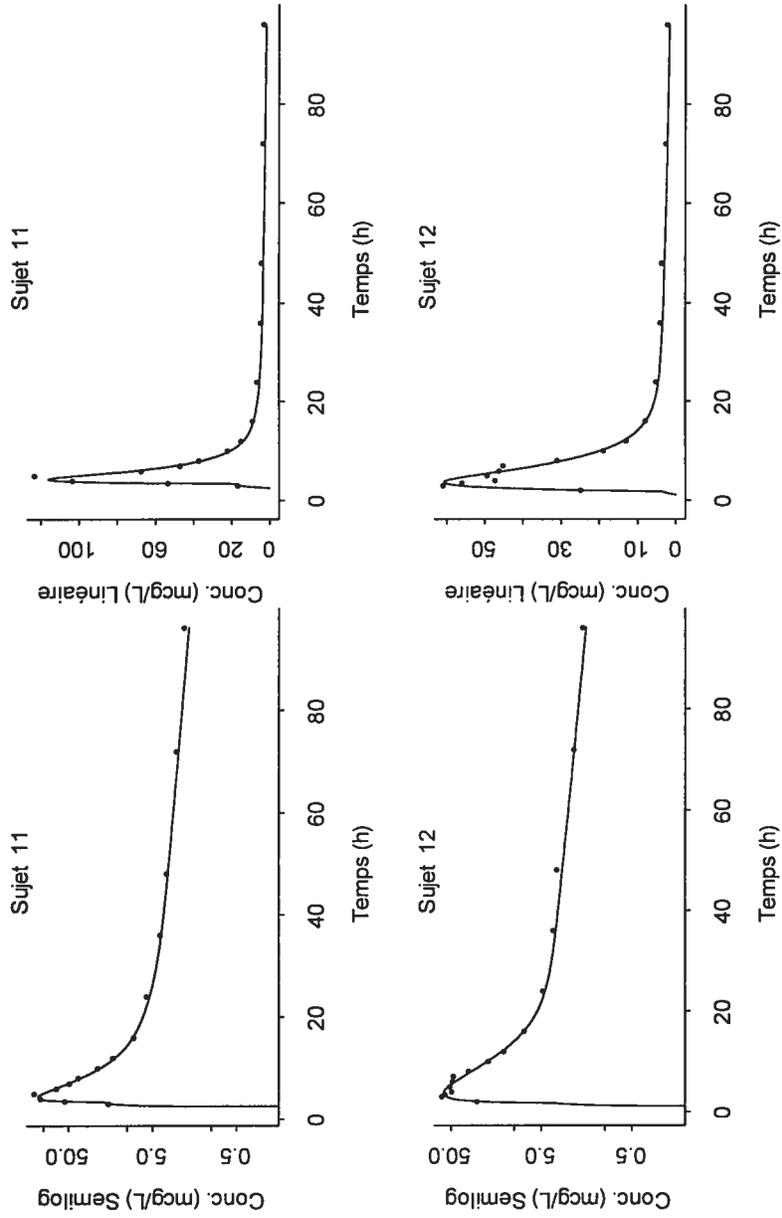


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine administrée seule

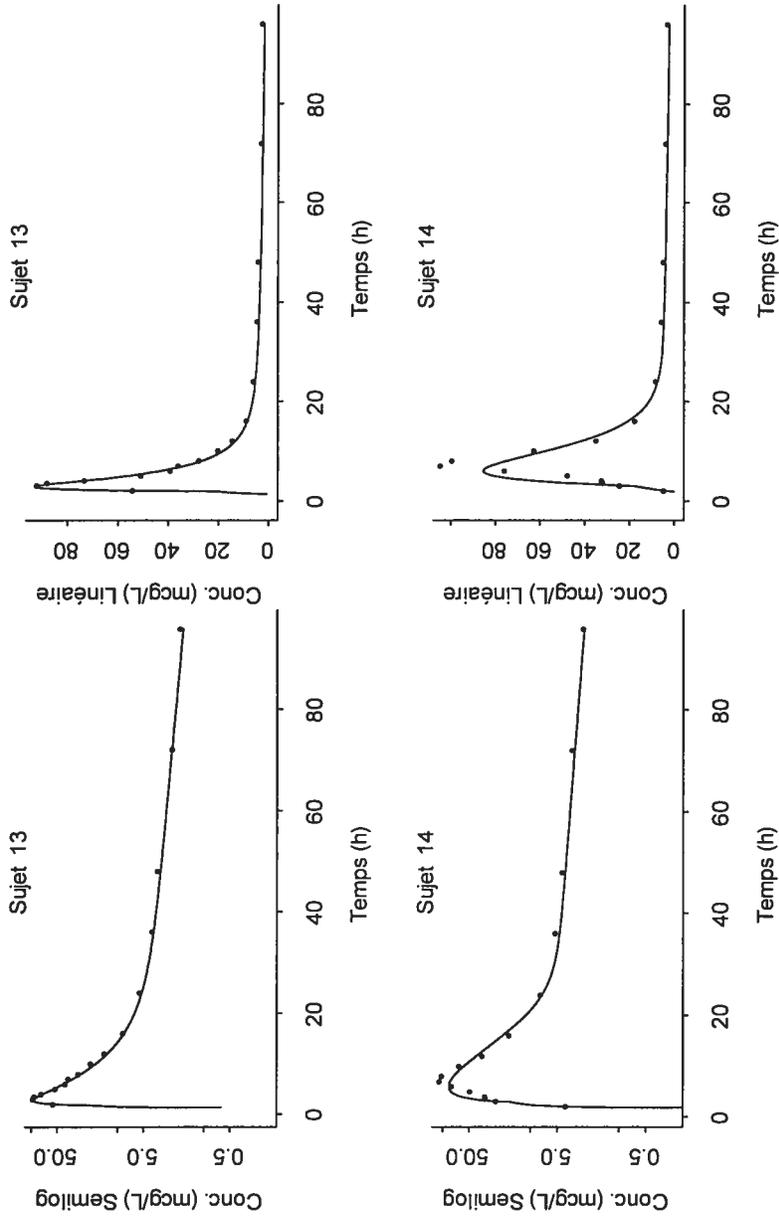


— Predicted
• Observed

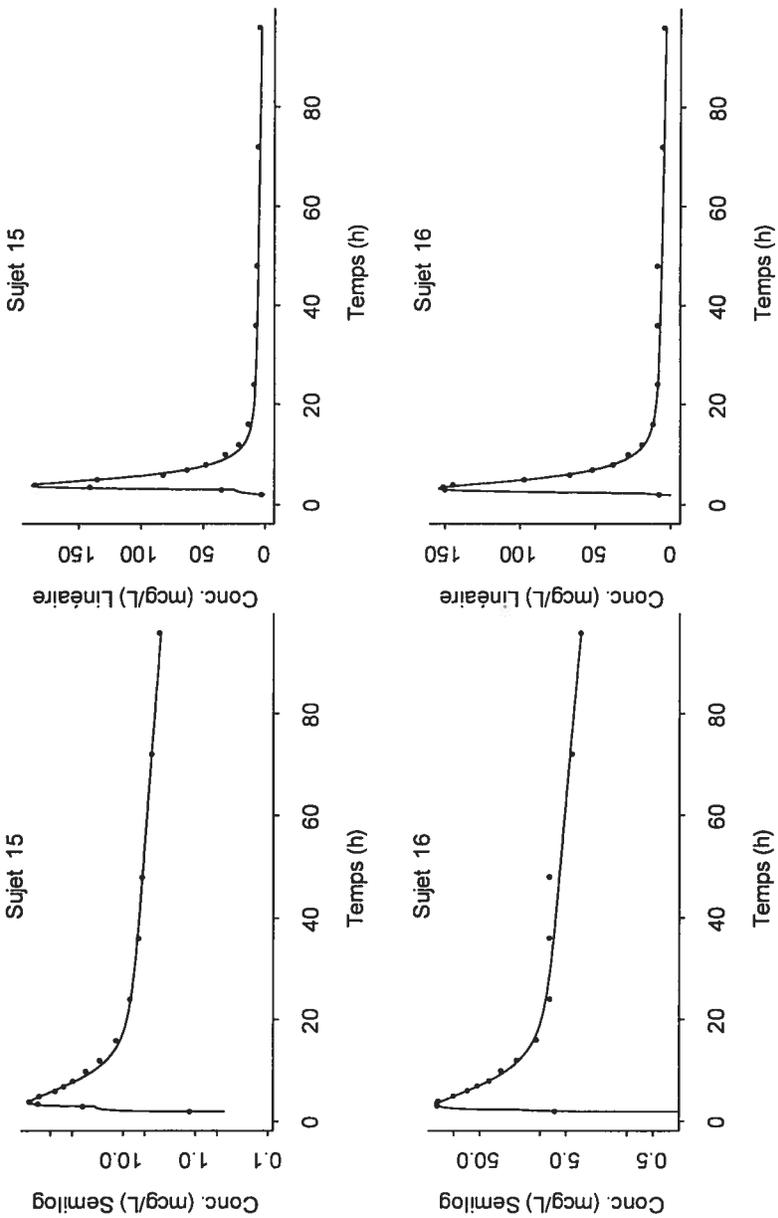
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



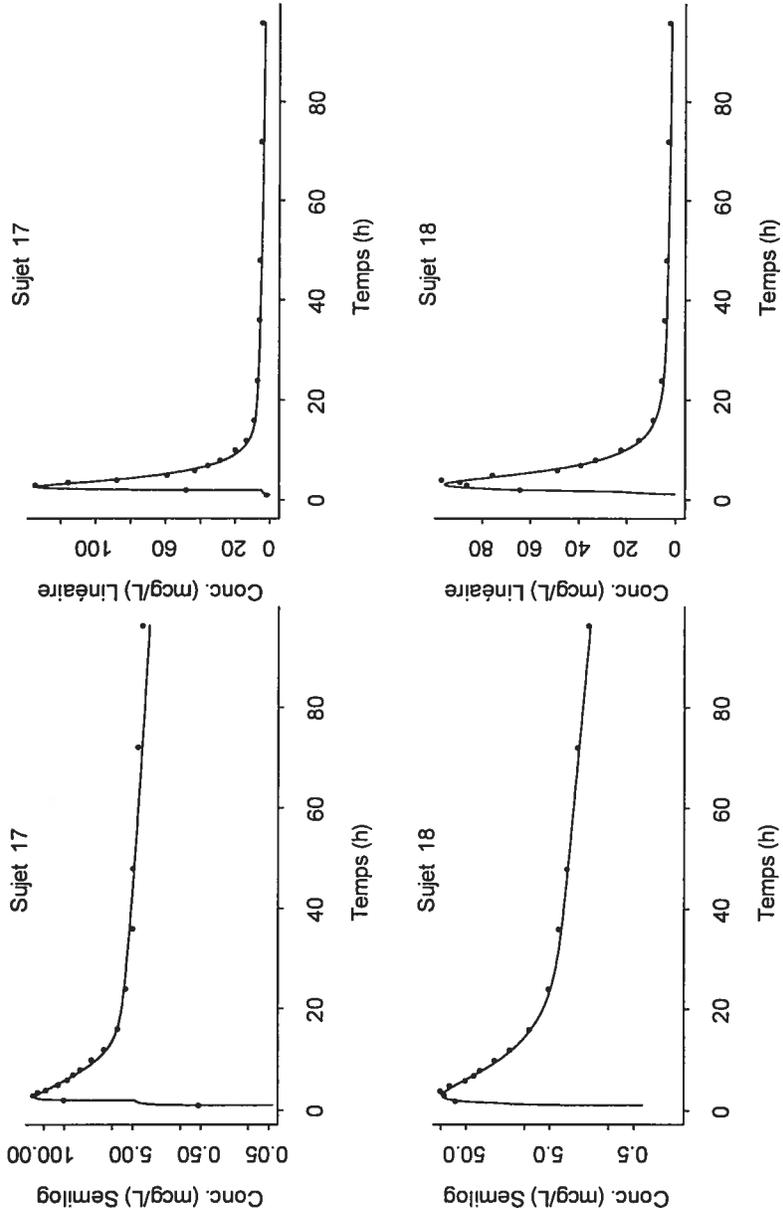
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



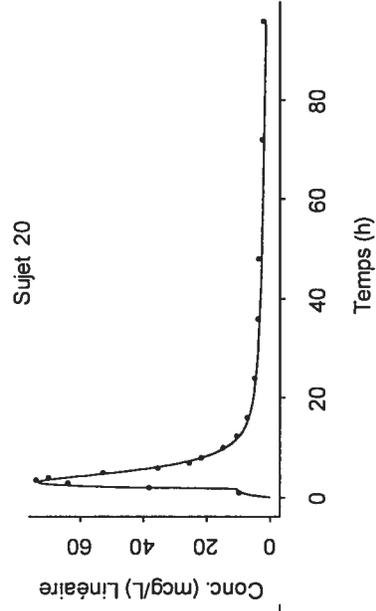
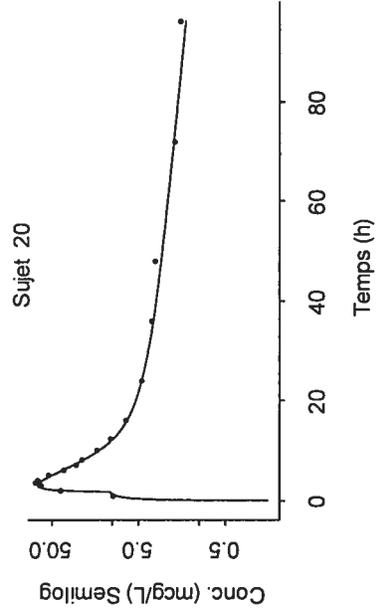
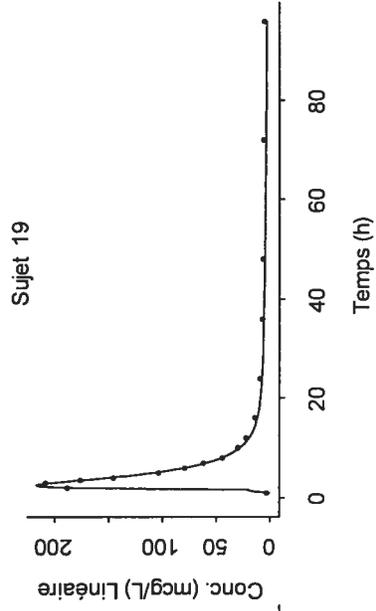
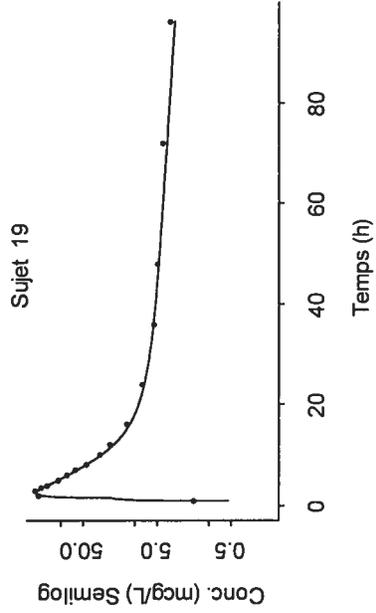
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule

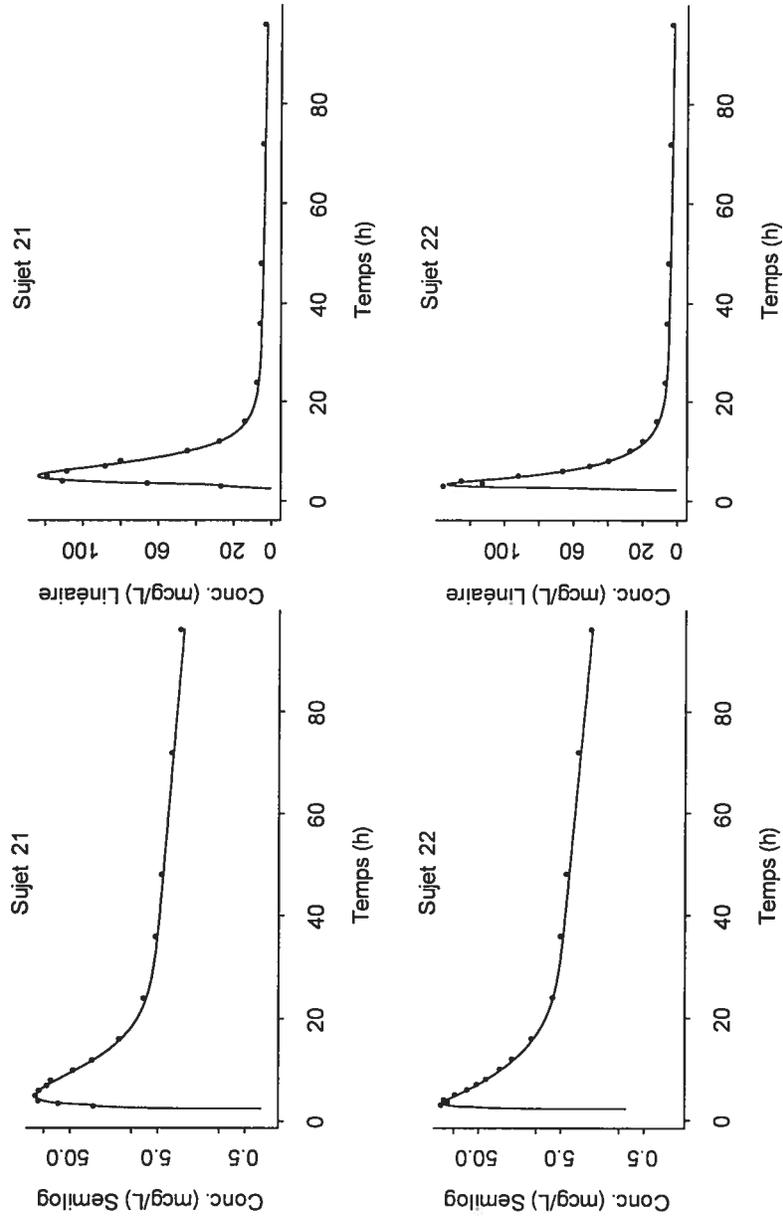


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine administrée seule

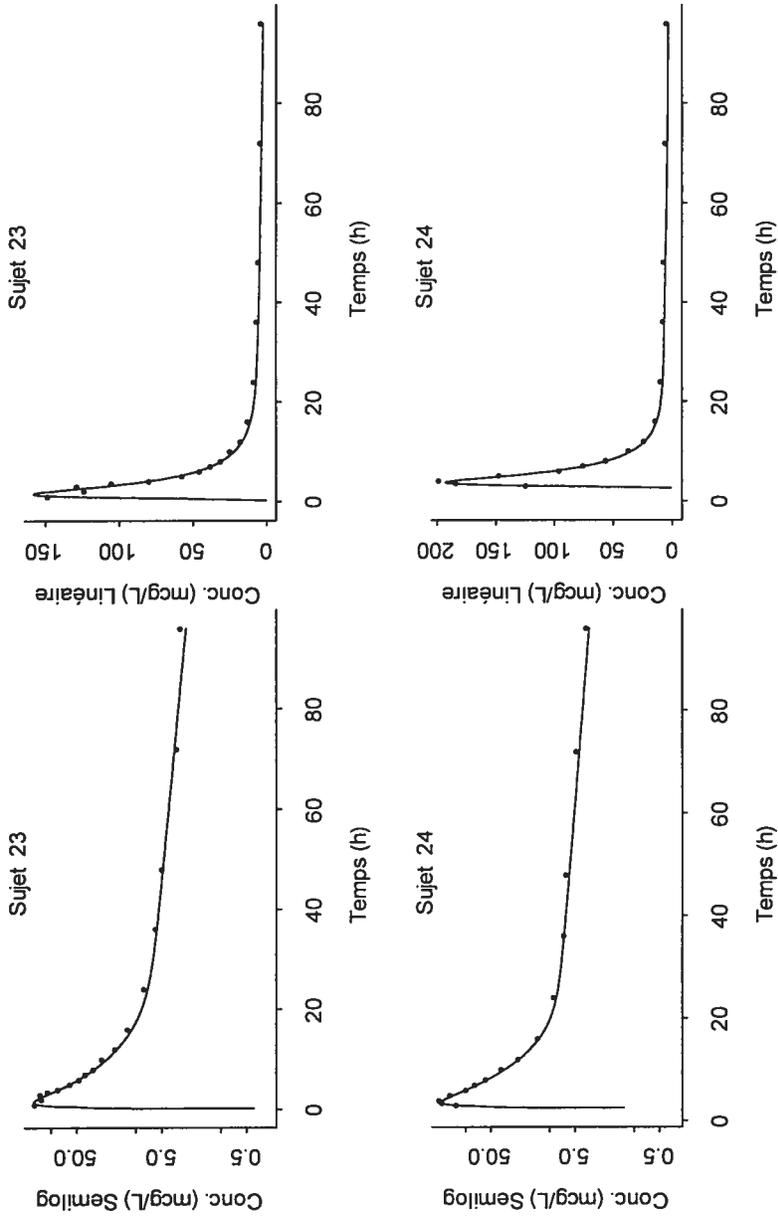


— Predicted
• Observed

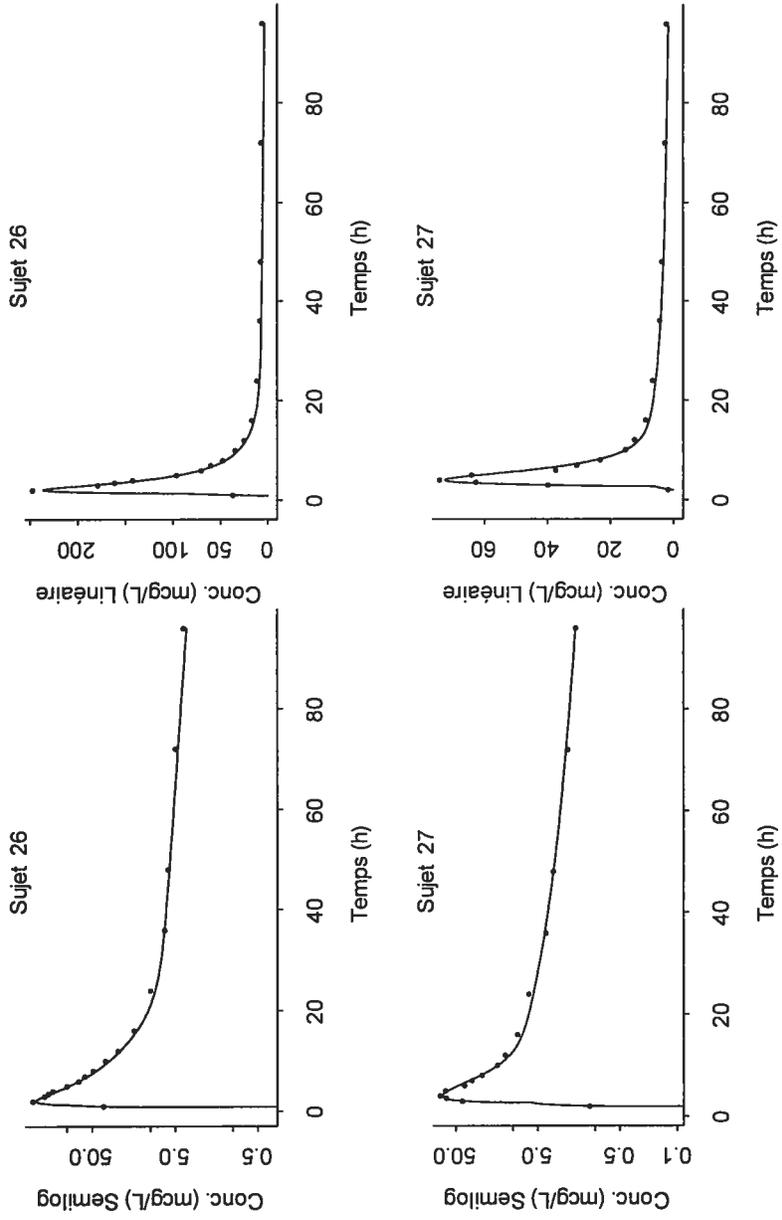
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



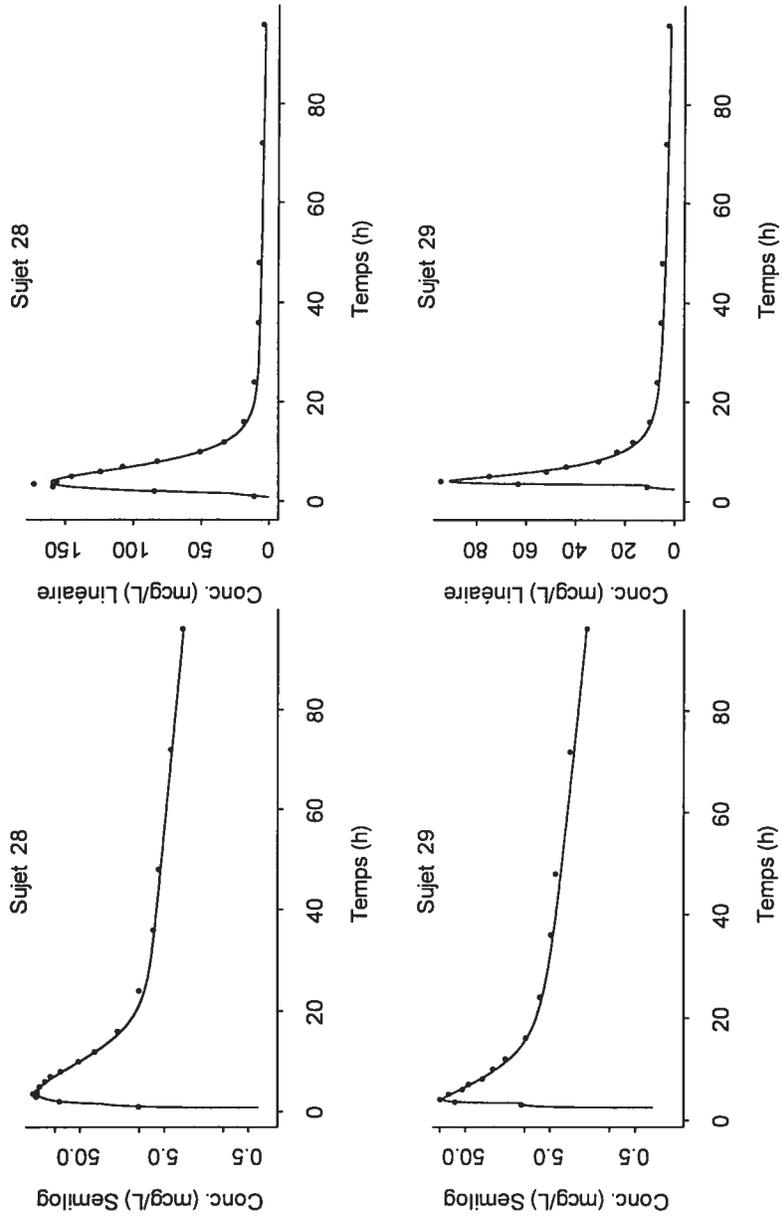
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine administrée seule



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine administrée seule



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine administrée seule

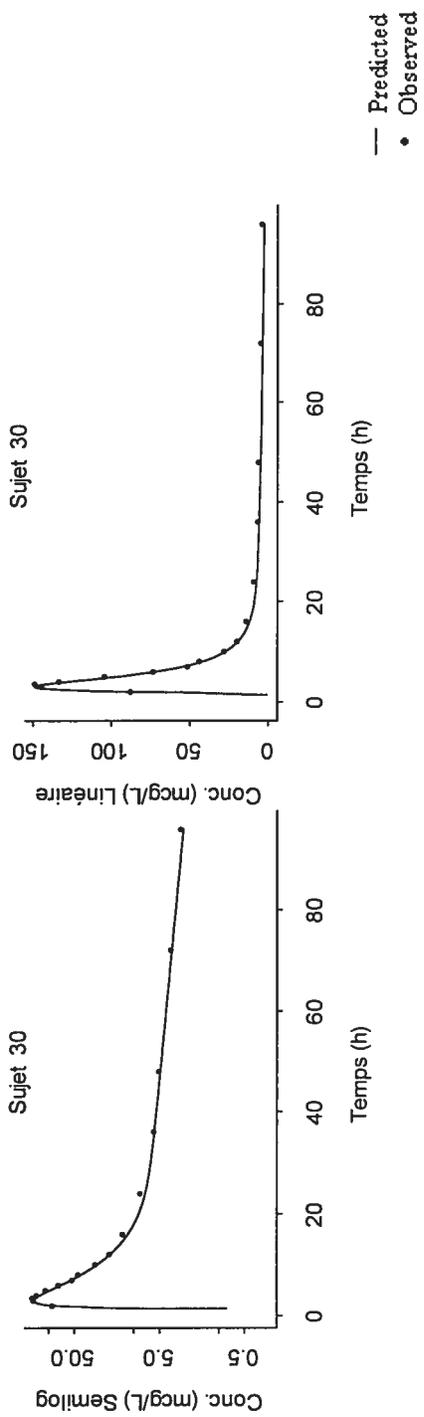


Figure 5. Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine administré seule

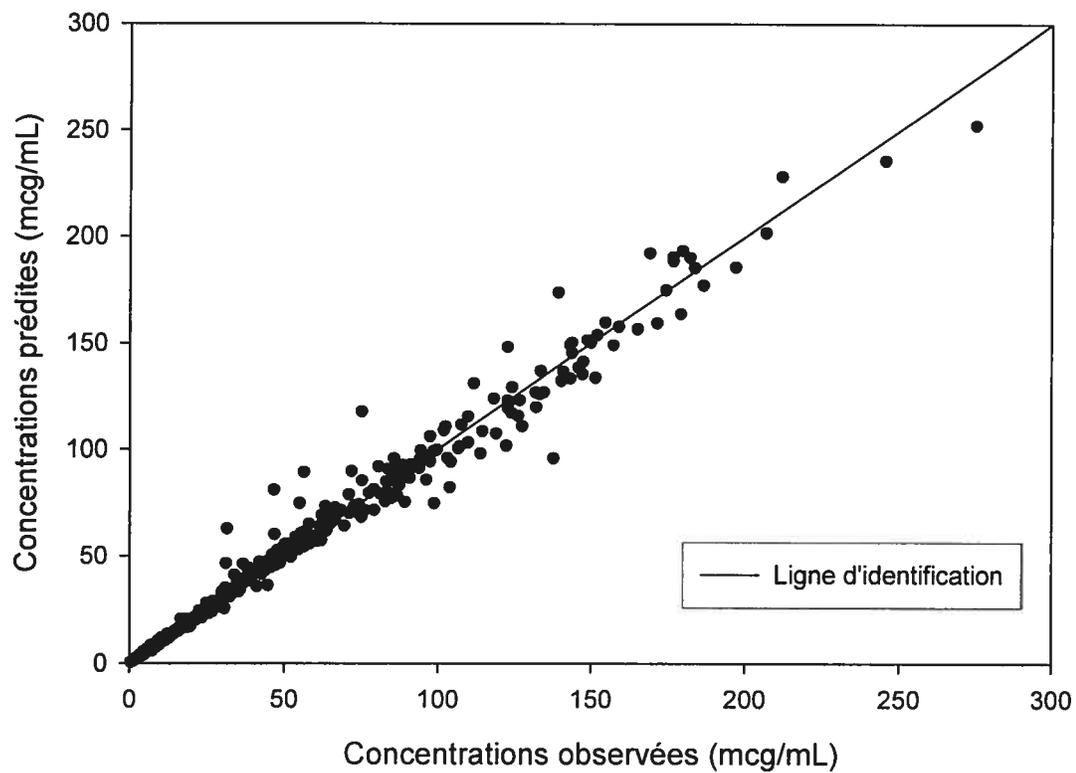
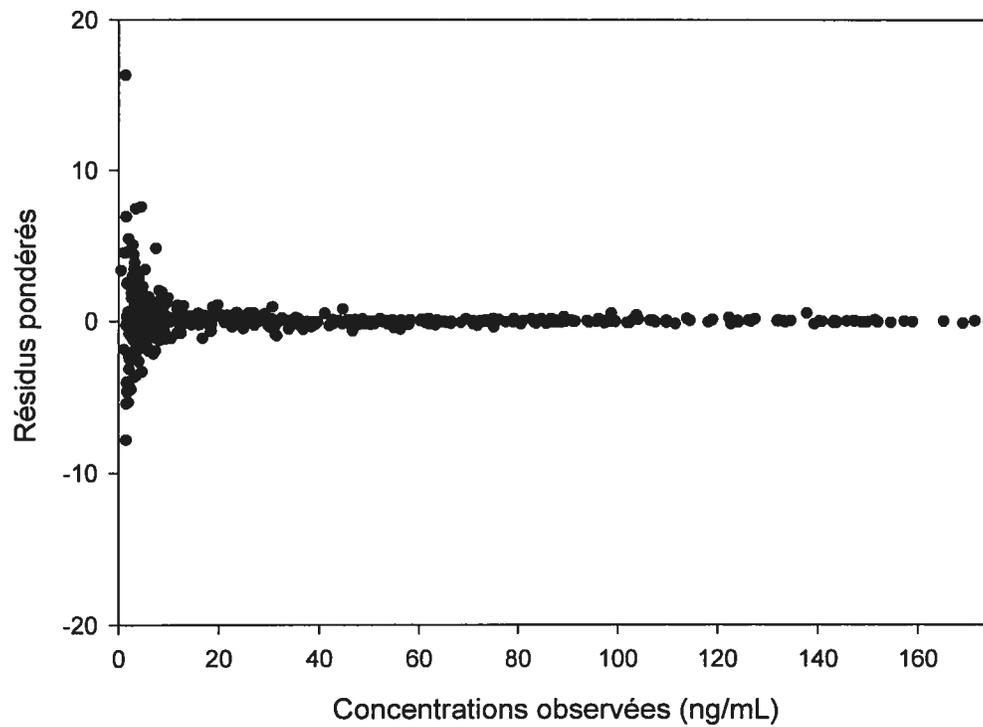
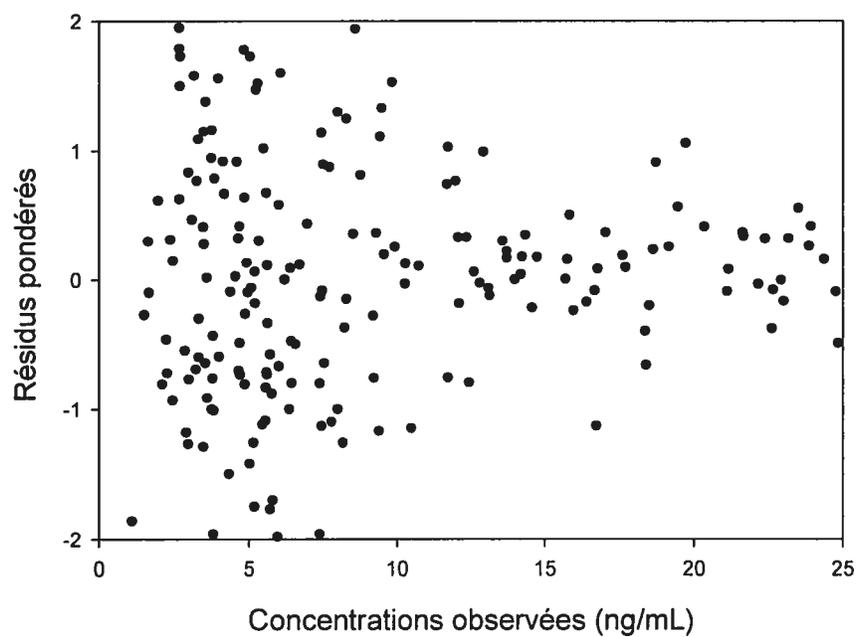


Figure 6. Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine administré seule



Le graphique avec les axes détaillés



Modèle fortran utilisé à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine administré seule

```

C*****
C          IT2S          *
C          Release 1998/02      *
C*****
C          *
C          2c2ka          *
C          *
C          *
C*****

      Subroutine DIFFEQ(T,X,XP)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Real*8 T,X(MaxNDE),XP(MaxNDE),K,K12,K21,KA1,KA2,alpha
CC
C-----C
C 1. Enter Differential Equations Below {e.g. XP(1) = -P(1)*X(1)} C
C
C X(1) = Depot Compartment 1
C X(2) = Depot Compartment 2
C X(3) = Central Compartment
C X(4) = Peripheral Compartment #1
C-----C
C Clearances values for elvucitabine

      K      = (P(6)+P(8))/P(7)
      K12    = P(8)/P(7)
      K21    = P(8)/P(9)
      alpha  = DMIN1(P(1),1D0)

C absorption process

      IF(T.GE.P(2)+P(10)) THEN
        KA1 = P(3)*X(1)
        IF(T.GE.(P(2)+P(4)+P(10))) THEN
          KA2 = P(5)*X(2)
        ELSE
          KA2 = 0D0
        END IF
      ELSE
        KA1 = 0D0
        KA2 = 0D0
      END IF

C differential equations for elvucitabine after time zero

      XP(1) = R(1) -KA1
      XP(2) = R(1) -KA2

      XP(3) = KA1*alpha + KA2*(1-alpha)
      &      - K*X(3) + K21*X(4)
      XP(4) = K12*X(3) - K21*X(4)

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

```

```

Subroutine AMAT(A)
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Integer I,J
Real*8 A(MaxNDE,MaxNDE)

DO I=1,Ndeqs
  Do J=1,Ndeqs
    A(I,J)=0.000
  End Do
End Do
CC
C-----C
C 2. Enter non zero elements of state matrix {e.g. A(1,1) = -P(1) } C
C-----C
C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

Subroutine OUTPUT(Y,T,X)
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Real*8 Y(MaxNOE),T,X(MaxNDE)
CC
C-----C
C 3. Enter Output Equations Below {e.g. Y(1) = X(1)/P(2) } C
C-----C

      Y(1) = X(3)/P(7)

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

Subroutine SYMBOL
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Integer Ieqsol,h,datasets,fitted,paramtot
character*60 descr
common /eqsol/ Ieqsol
common /descr/ Descr
CC
C-----C
C 4. Enter as Indicated C
C-----C

NDEqs = 4 ! Enter # of Diff. Eqs.
NSParam = 10 ! Enter # of System Parameters.
NVparam = 2 ! Enter # of Variance Parameters.

```

```

Ieqsol  = 1  ! Model type: 1 - DIFFEQ, 2 - AMAT, 3 - OUTPUT only.
Descr   = '2cpt 2ka and 2 lag time for ELV admin alone'
datasets = 29 ! Enter # of independent data sets
fitted  = 9  ! Enter # of fitted parameters
paramtot = 16 ! Enter # of system, variance and I.C.

```

```

-----C
-----C
C
CC
-----C
C 4. Enter Symbol for Each System Parameter (eg. Psym(1)='Kel') C
-----C

```

```

Psym( 1) = 'alpha'
Psym( 2) = 'lag1_h'
Psym( 3) = 'Ka1_l/h'
Psym( 4) = 'lag2_h'
Psym( 5) = 'Ka2_l/h'
Psym( 6) = 'CL/F_L/h'
Psym( 7) = 'Vc/F_L'
Psym( 8) = 'CLd1/F_L/h'
Psym( 9) = 'Vp1/F_L'
Psym(10) = 'minTlag_h'

```

```

open(unit=82,file='symbol.dat',status='Unknown')
write(82,'(I3)') datasets
write(82,'(I3)') fitted
write(82,'(I3)') paramtot
do h=1,NSParam
  write(82,111) Psym(h)
end do
close(82)
111 format(a10,1x)

```

```

-----C
-----C
CC
-----C
C 4. Enter Symbol for Each Variance Parameter {eg: PVsym(1)='Sigma'} C
-----C

```

```

PVsym(1)='SlopeP'
PVsym(2)='InterP'

```

```

-----C
-----C
C

```

```

Return
End

```

```

C#####C

```

```

Subroutine VARMOD(V,T,X,Y)
Implicit None

```

```

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

```

```

Real*8 V(MaxNOE),T,X(MaxNDE),Y(MaxNOE)

```

```

CC
-----C
C 5. Enter Variance Model Equations Below C
C {e.g. V(1) = PV(1)**2 * Y(1)**PV(2) } C
-----C

```

```

V(1) = (PV(1)*Y(1) + PV(2))**2

```

```

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

      Subroutine Prior(Pmean,Pcov)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Integer I,J,K,M,fitted
      Logical exists
      Real*8 Pmean(MaxNSP+MaxNDE)
      Real*8 Pcov(MaxNSP+MaxNDE, MaxNSP+MaxNDE)

      Do I=1,NSparam
         Pmean(I) = 0.0D0
         Do J=1,NSparam
            Pcov(J,I) = 0.0D0
         End Do
      End Do

      inquire (FILE='pmeanup.dat',EXIST=exists)

      if (.NOT. exists) then

C Search and replace (below) the 3 occurrences of the variable 'fitted'

         open(80,file='pmeanup.zzz',status='Unknown')
         open(81,file='pcovup.zzz',status='Unknown')
         do i=1,9
            read(80,*) Pmean(i)
            read(81,*) Pcov(i,i)
         end do
         close(80)
         close(81)

         else

         open(80,file='pmeanup.dat',status='Unknown')
         do i=1,9
            read(80,*) Pmean(i)
         end do
         close(80)
         open(81,file='pcovup.dat',status='Unknown')
         do i=1,9
            do j=1,i
               read(81,*) k,m,Pcov(k,m)
            end do
         end do
         format(i2,1x,i2,1x,G14.7E2)
         close(81)

         end if

      Return
      End

```

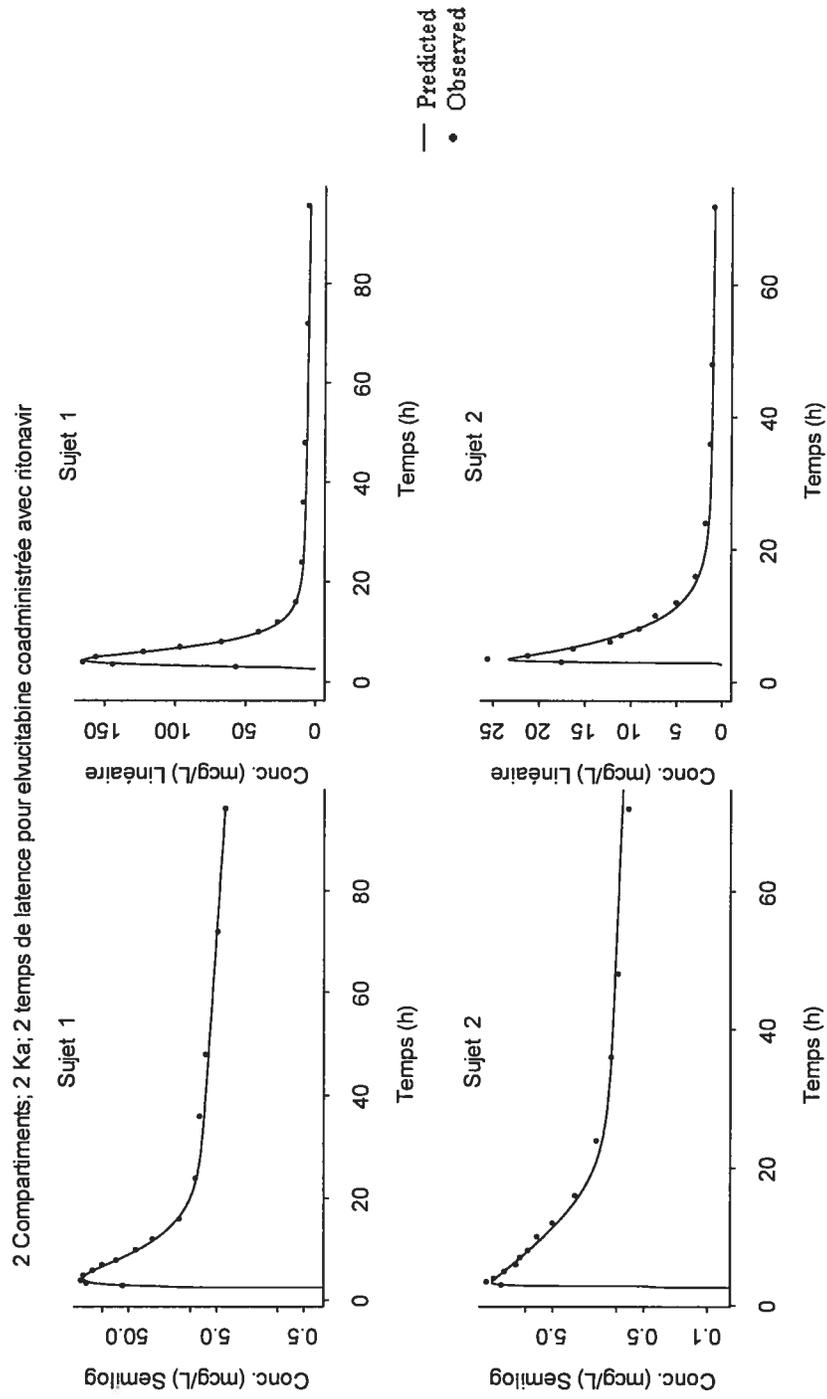
Tableau X. Valeurs individuelles des paramètres PK de population estimés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'élvucitabine coadministré avec ritonavir

No. de Sujet	Paramètres PK estimés										Qualité de l'ajustement	
	Peak 1% %	Jour 1 h	Lag1 h	Ka1 h ⁻¹	Jour 1 h	Lag2 h	Ka2 h ⁻¹	CL/F L/h	Vc/F L	CLd1/F L/h	Vp1/F L	r ² (plasma)
1	56.2	2.517		0.246	2.887		0.760	11.1	31.9	13.7	678	0.999
2	53.2	2.569		0.004	2.854		0.230	57.0	11.5	27.8	1192	0.989
3	58.0	3.464		0.213	3.557		0.809	13.4	13.8	10.5	465	0.995
4	57.1	1.620		0.056	1.826		0.432	49.5	16.7	25.8	1118	0.977
5	51.7	1.050		0.195	2.695		0.450	18.4	46.3	15.7	709	0.991
6	71.2	1.061		0.121	2.868		0.429	24.8	11.7	20.7	994	0.983
7	38.8	3.029		0.053	3.426		0.462	21.7	28.3	12.6	640	0.858
8	51.4	2.830		0.174	3.117		0.579	13.6	26.8	13.7	745	0.998
9	30.2	2.141		0.178	2.780		0.466	13.2	47.8	11.8	575	0.922
10	52.6	2.428		0.069	2.750		0.399	53.2	33.3	25.1	999	0.993
11	60.1	3.002		0.185	3.524		0.635	18.5	6.4	15.4	758	0.997
12	60.7	1.964		0.041	2.298		0.355	49.5	29.2	21.9	881	0.911
13	34.5	0.684		0.056	0.956		0.282	43.1	51.6	24.5	1152	0.968
14	46.8	3.020		0.146	5.582		0.242	22.3	50.1	18.1	809	0.984
15	42.7	1.993		0.104	2.419		0.421	13.7	30.9	18.0	1065	0.990
16	59.9	24.083		0.005	24.277		0.273	66.8	16.0	33.6	1435	0.813
17	51.5	0.623		0.198	2.090		0.467	11.8	23.0	16.4	800	0.943
18	52.9	4.153		0.026	4.654		0.194	61.5	28.1	23.6	825	0.980
19	44.7	2.952		0.155	3.381		0.503	19.3	30.4	15.3	754	0.962
20	61.1	1.200		0.059	1.448		0.283	61.4	11.1	33.5	1401	0.972
21	37.6	1.977		0.122	2.198		0.318	20.2	27.2	19.6	1027	0.958
22	73.4	2.680		0.196	2.862		0.754	13.5	4.9	14.4	759	0.998
23	60.0	1.487		0.141	1.949		0.577	24.8	9.8	24.5	1280	0.996
24	53.9	2.859		0.196	3.174		0.698	15.2	7.9	21.5	1144	0.989
26	58.0	2.335		0.098	2.945		0.398	36.3	14.3	24.9	1189	0.999
27	61.3	2.662		0.051	2.826		0.444	55.3	24.2	27.4	1150	0.963
28	66.9	3.489		0.206	4.281		0.809	12.9	23.6	8.2	352	0.982
29	56.8	1.148		0.190	1.930		0.610	13.8	32.5	10.7	518	0.971
30	58.7	0.679		0.205	1.006		0.735	11.0	29.2	11.1	590	0.992
Moyenne	53.86	2.9551		0.1272	3.5366		0.4833	29.21	24.78	19.31	896.6	0.9680
Écart type	10.188	4.16769		0.07187	4.1108		0.1823	18.939	13.13	6.877	283.17	0.04325
CV%	18.9	141.0		56.5	116.2		37.7	64.8	53.0	35.6	31.6	4.5
Médiane	56.2	2.428		0.141	2.854		0.450	20.2	26.8	18.1	825	0.983
Min	30.2	0.623		0.004	0.956		0.194	11.0	4.9	8.2	352	0.813
Max	73.4	24.083		0.246	24.277		0.809	66.8	51.6	33.6	1435	0.999
n	29	29		29	29		29	29	29	29	29	29

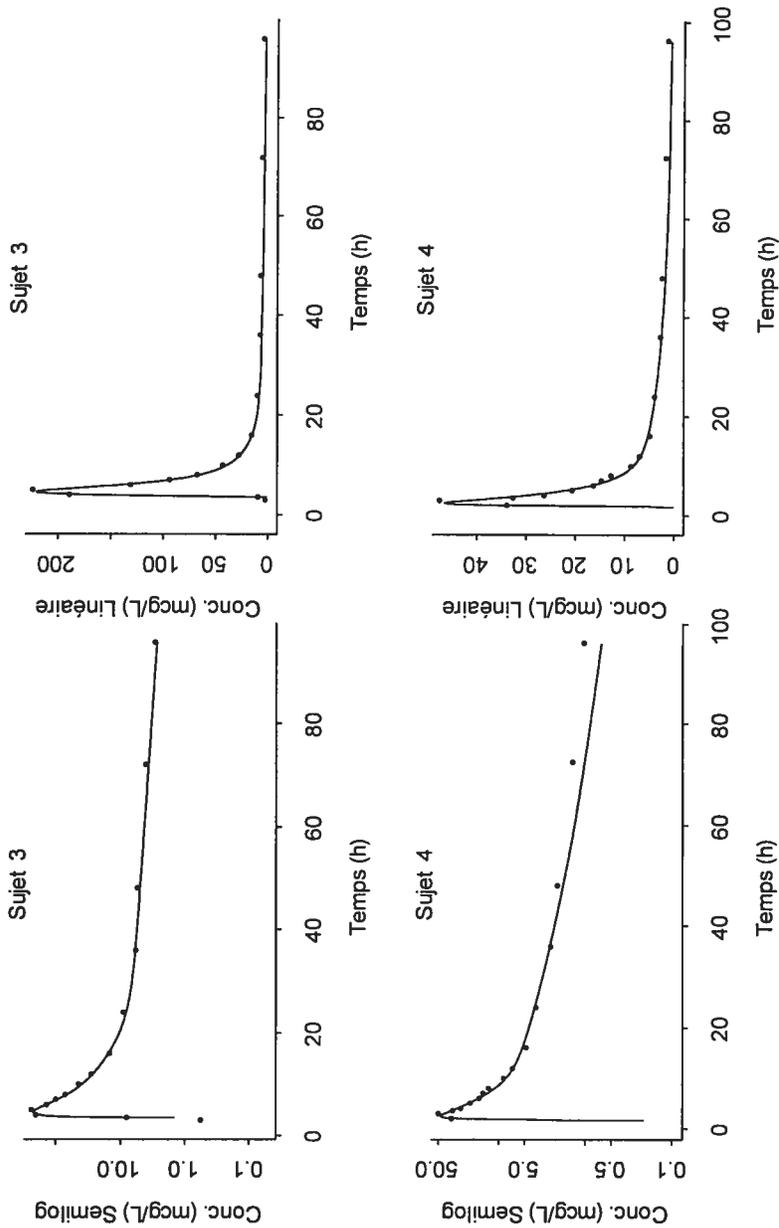
Tableau XI. Valeurs individuelles des paramètres PK de population calculés à partir d'IT2S® pour une dose unique de l'elvucitabine coadministré avec ritonavir

Paramètres PK calculés		
No. de Sujet	Vss/F	λ_z-HL
	L	h
1	710	77.6
2	1203	44.2
3	479	55.3
4	1135	45.7
5	755	58.9
6	1006	61.2
7	668	55.9
8	771	76.2
9	623	65.1
10	1032	40.7
11	764	62.5
12	910	40.4
13	1203	51.4
14	859	56.8
15	1096	96.0
16	1451	44.5
17	823	81.6
18	853	33.6
19	785	61.8
20	1412	44.9
21	1054	71.8
22	764	75.6
23	1290	72.1
24	1151	89.3
26	1204	55.9
27	1175	43.6
28	375	49.0
29	550	60.0
30	619	75.1
Moyenne	921.4	60.24
Écart type	279.20	15.692
CV%	30.3	26.1
Médiane	859	58.9
Min	375	33.6
Max	1451	96.0
n	29	29

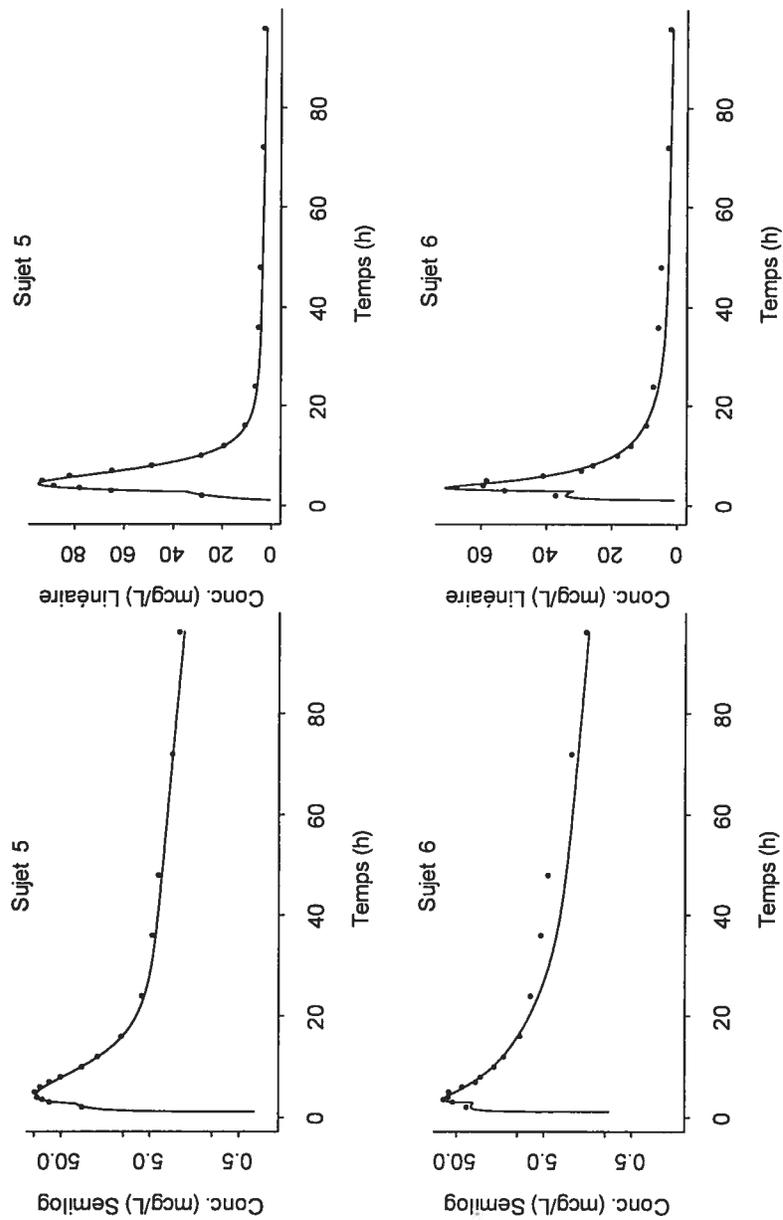
Figure 7. Graphique des concentrations plasmatiques observées (•) de l'elucitabine coadministré avec ritonavir et de la courbe prédite (-) en fonction du temps (h) à partir d'IT2S® des 30 sujets



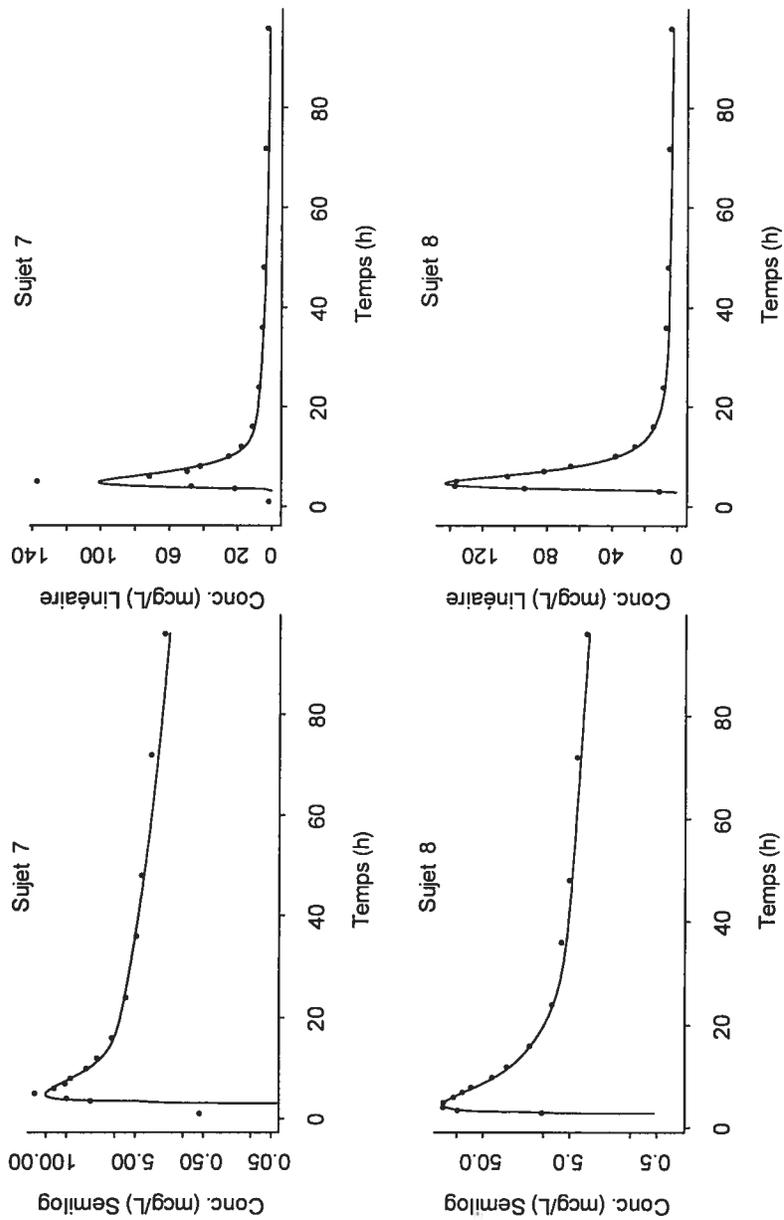
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

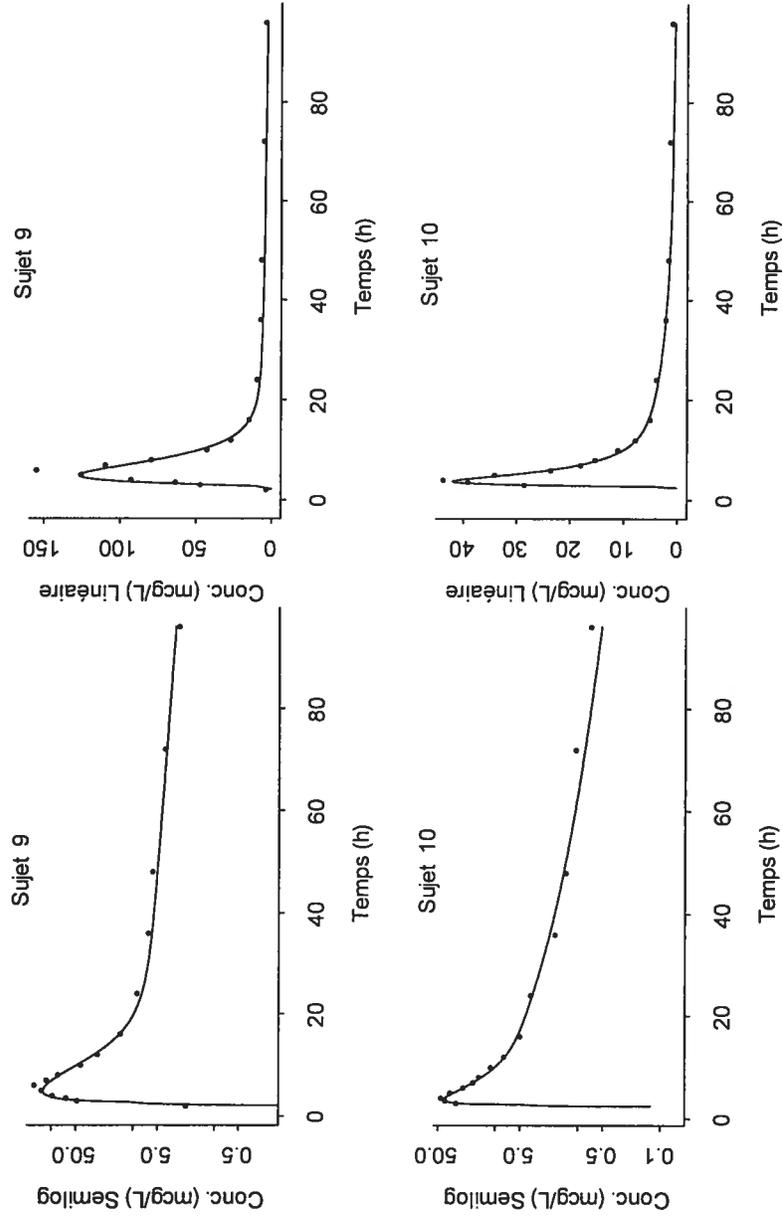


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir



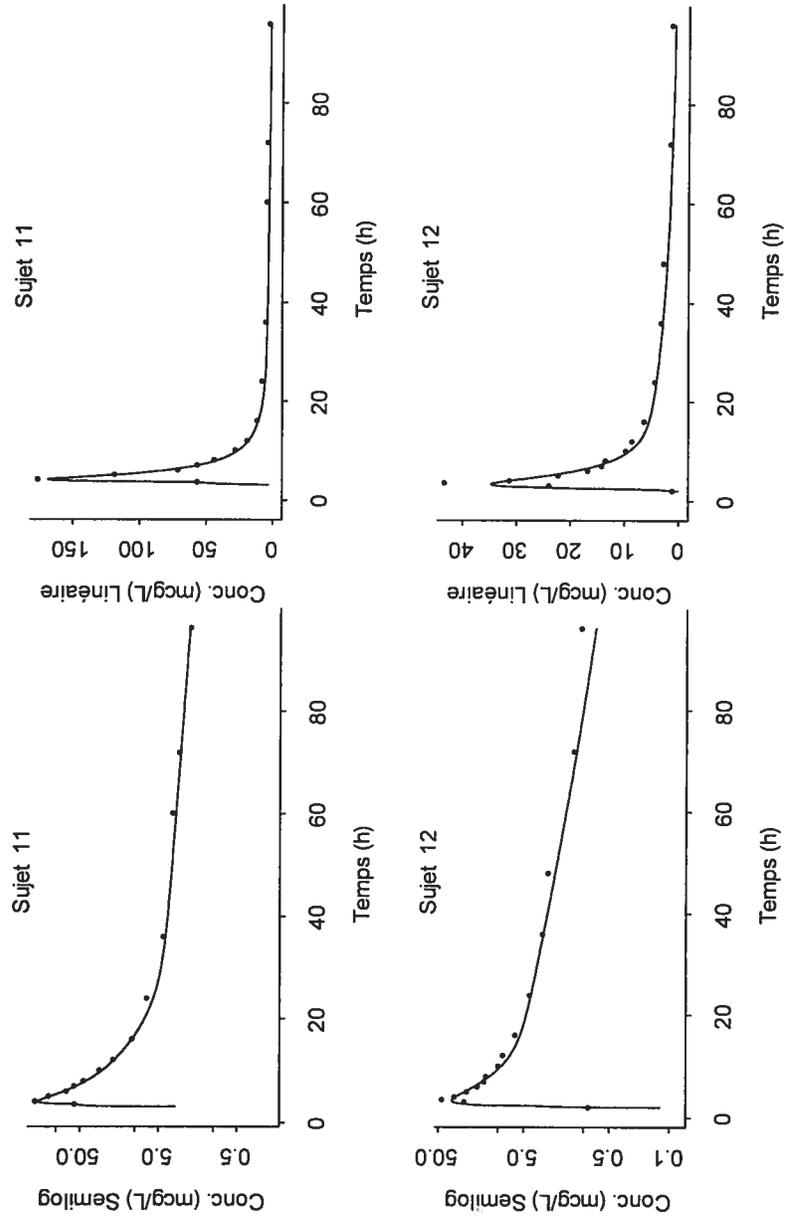
— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

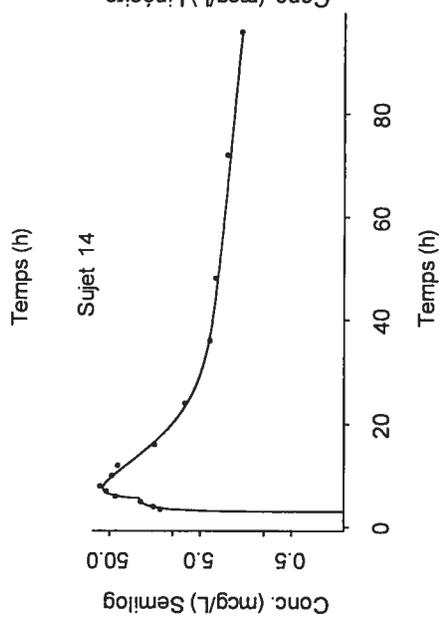
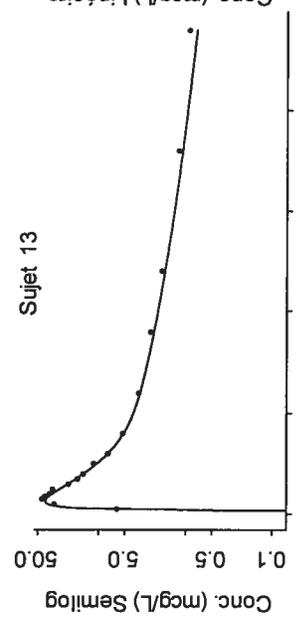
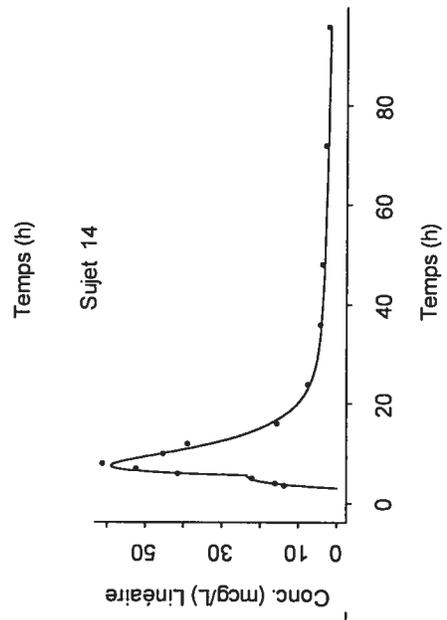
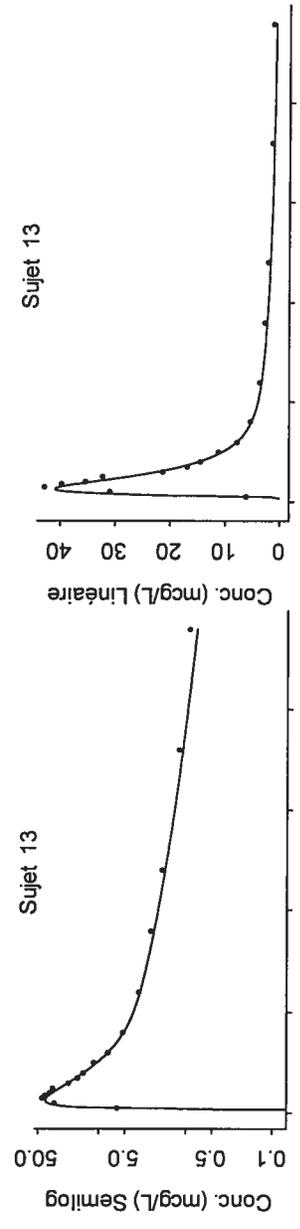


— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

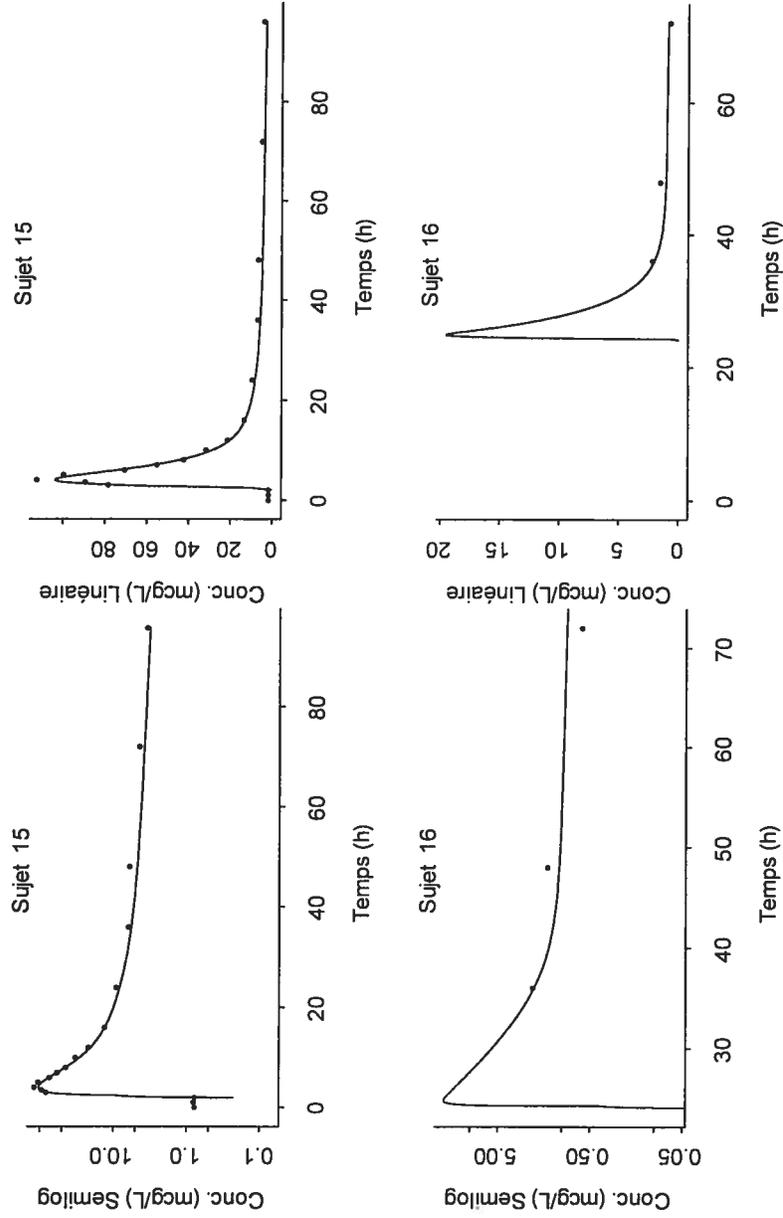


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

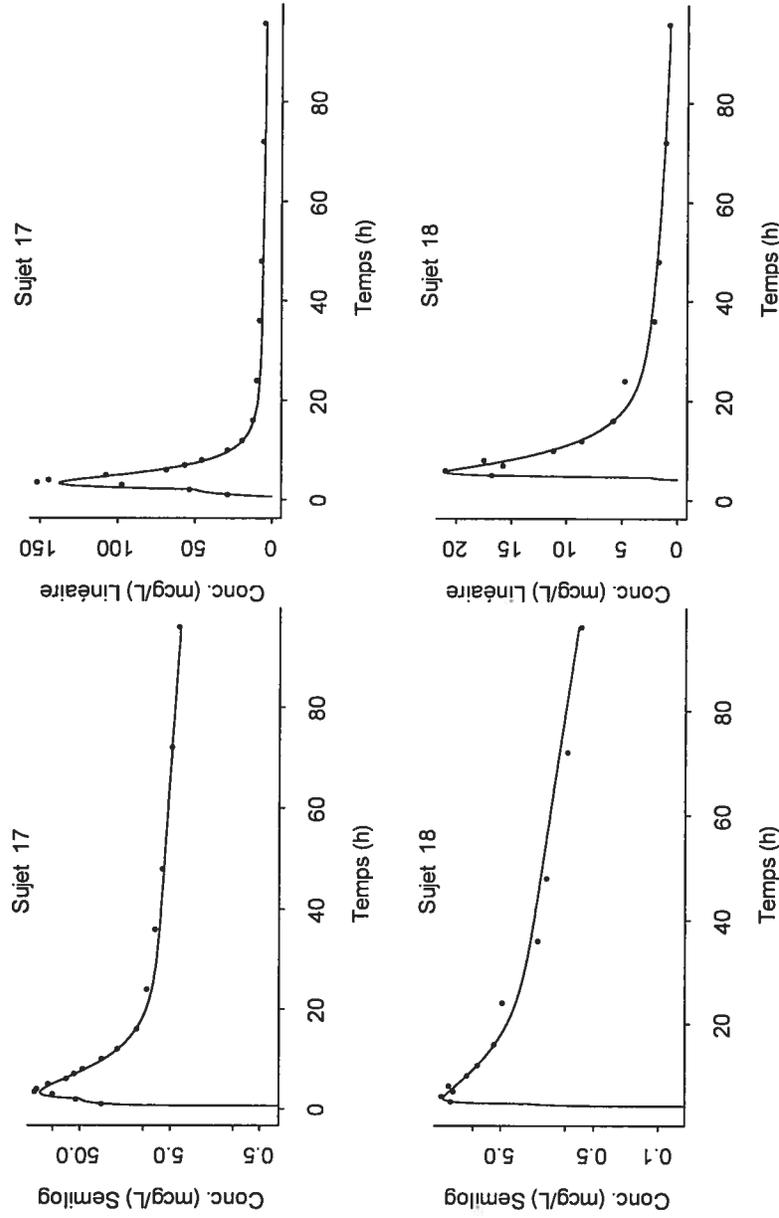


— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

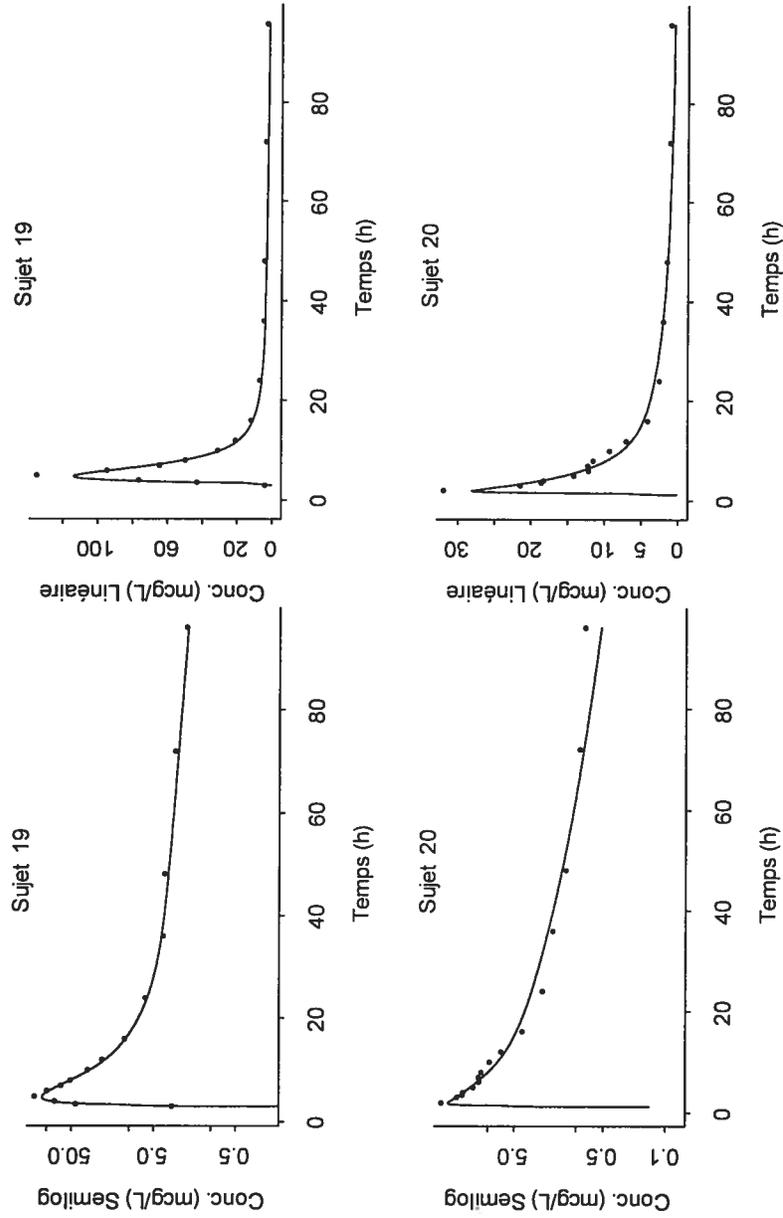


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine coadministrée avec ritonavir

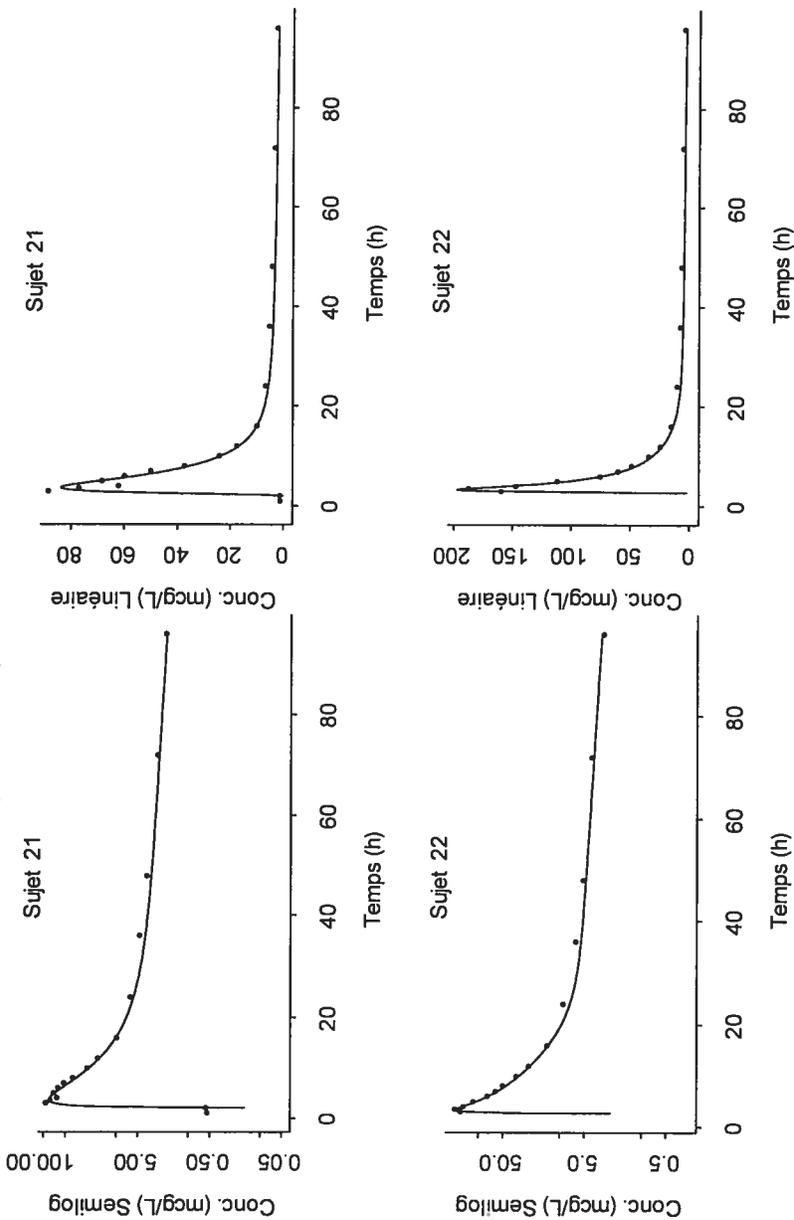


— Predicted
• Observed

2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

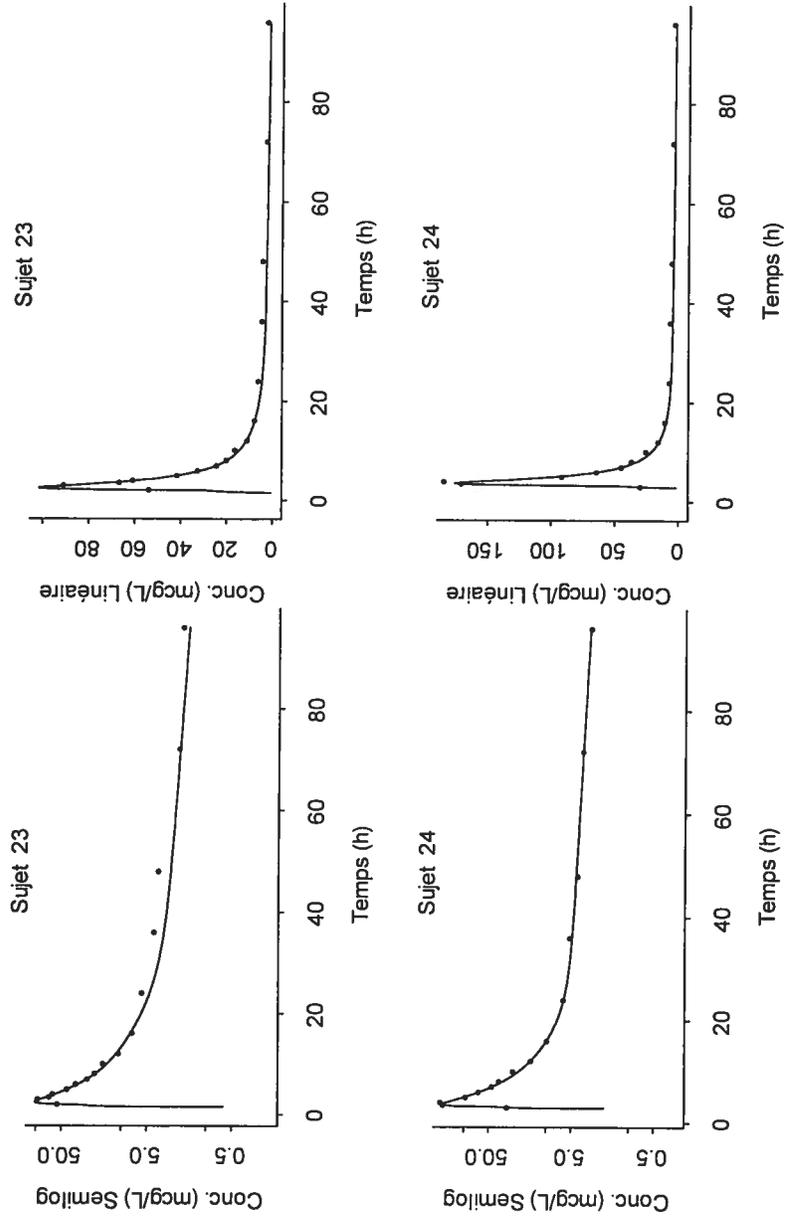


2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir

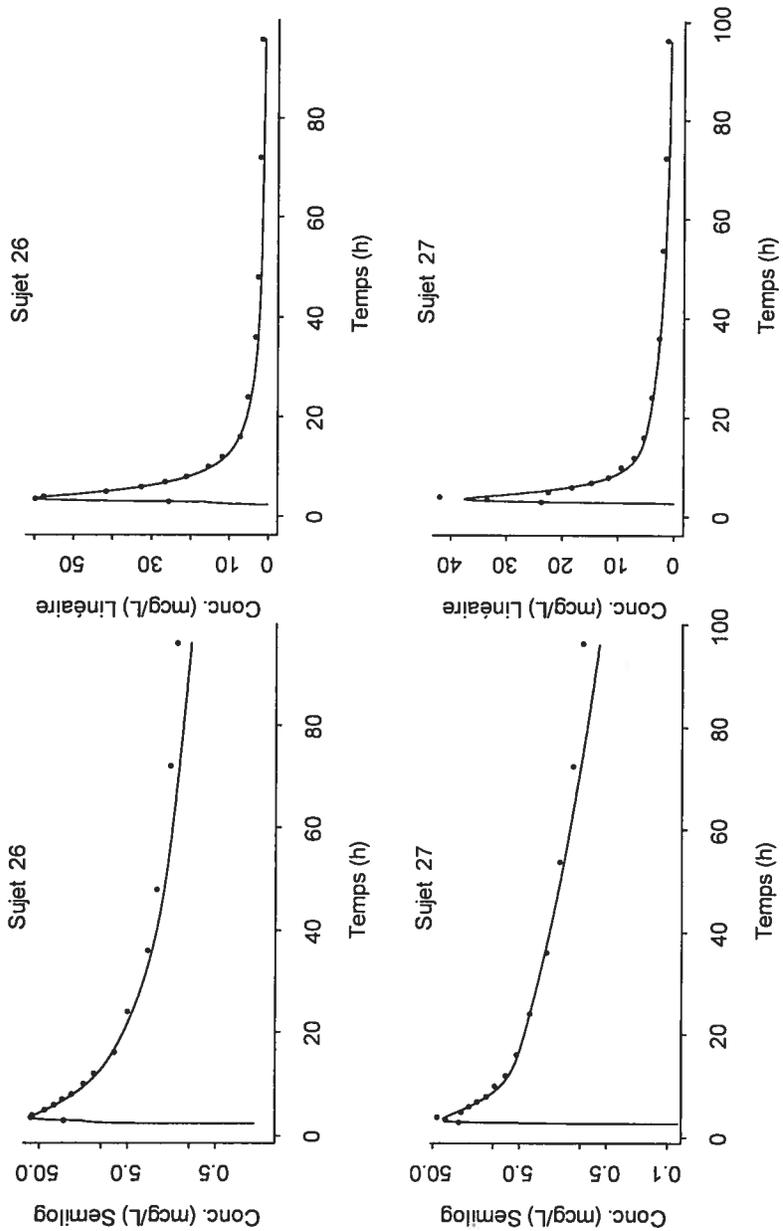


— Predicted
• Observed

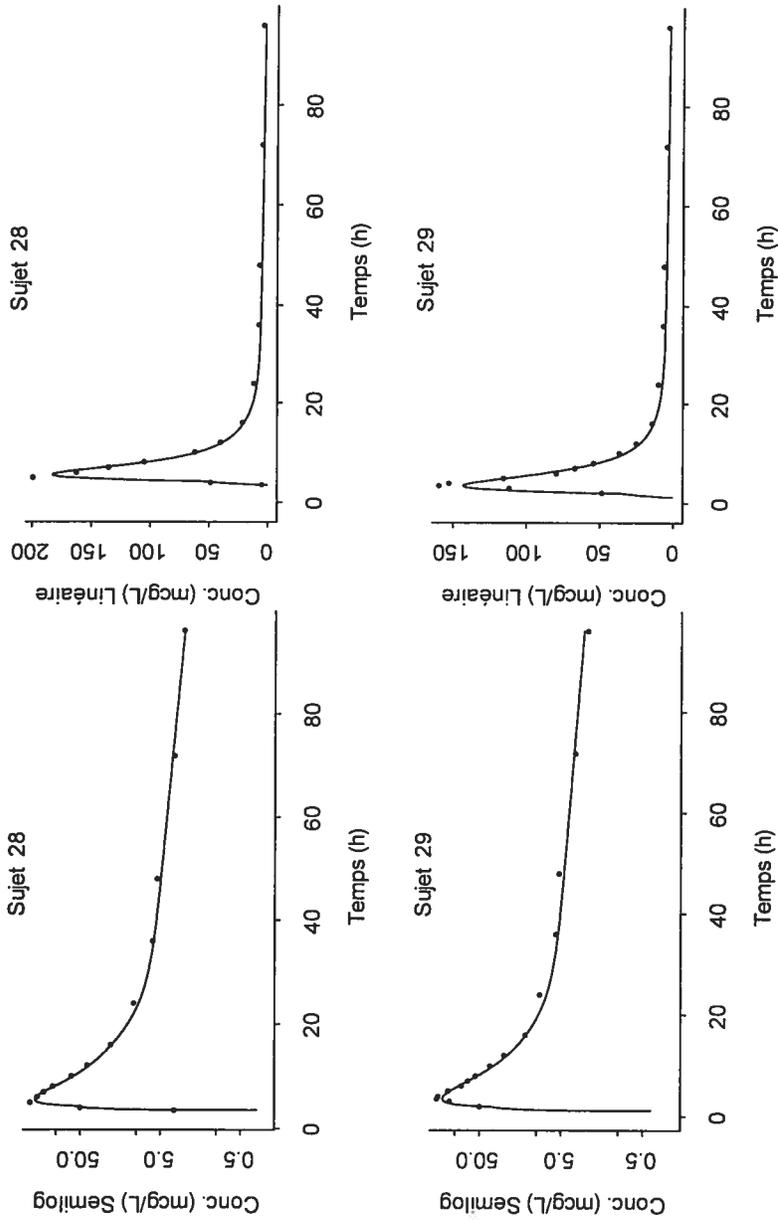
2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine coadministrée avec ritonavir



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elvicitabine coadministrée avec ritonavir



2 Compartiments; 2 Ka; 2 temps de latence pour elucitabine coadministrée avec ritonavir

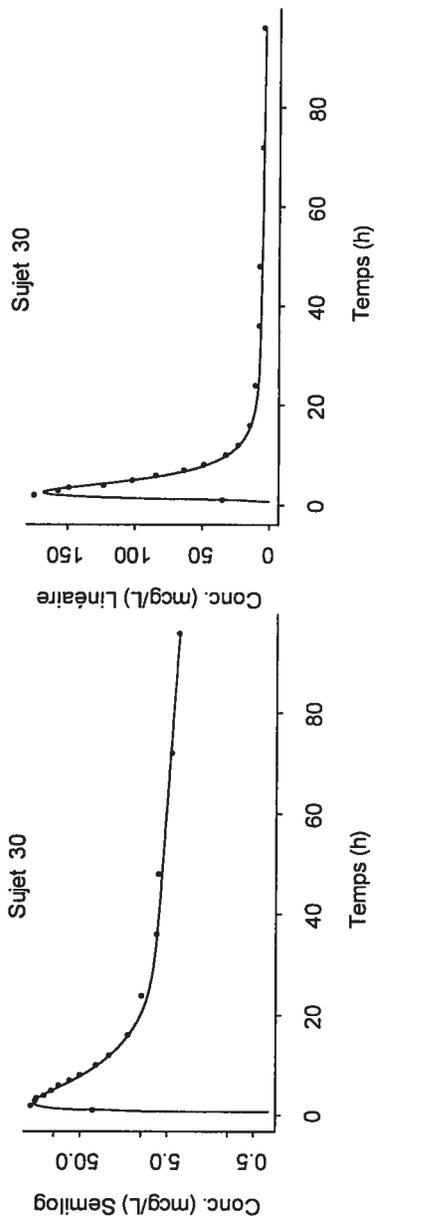


Figure 8. Graphique des concentrations prédites en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine coadministré avec ritonavir

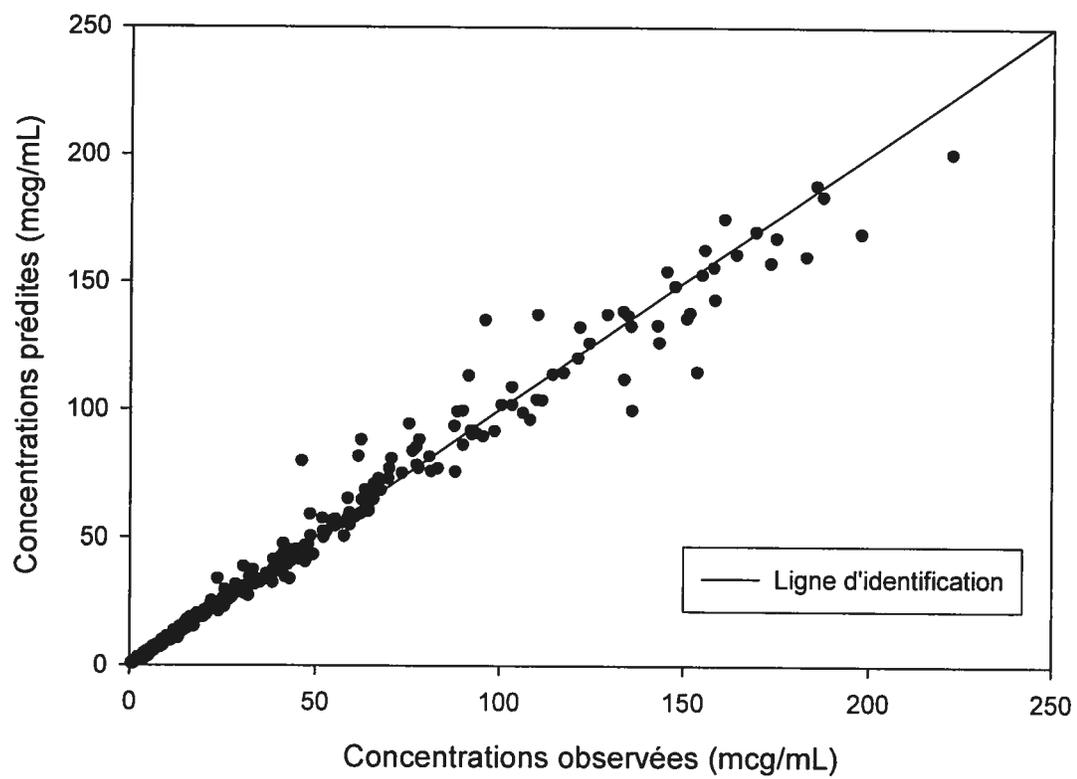
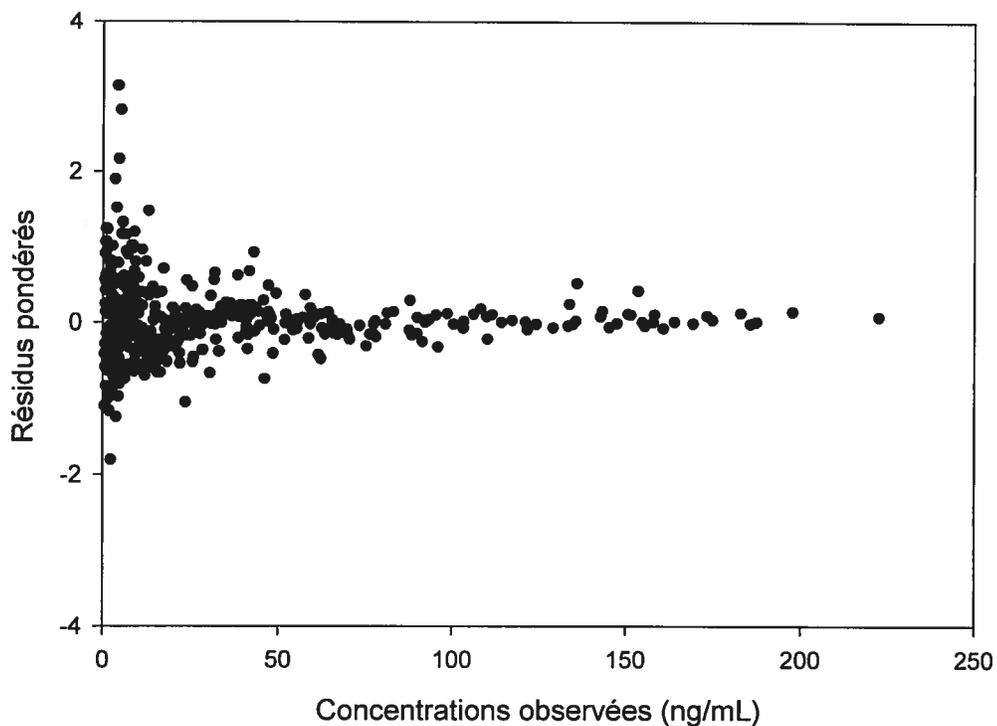
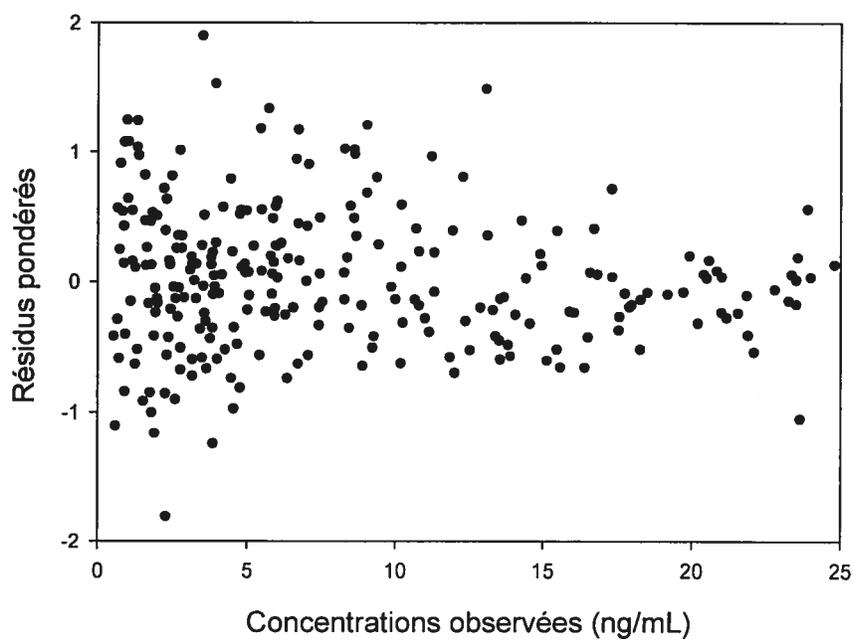


Figure 9. Graphique des résidus pondérés (par la variance) en fonction des concentrations observées pour l'analyse de population – elvucitabine coadministré avec ritonavir



Le graphique avec les axes détaillés



Modèle fortran utilisé à partir d'IT2S® pour l'elvucitabine coadministré avec ritonavir

```

C*****
C                               IT2S                               *
C                               Release 1998/02                   *
C*****
C                               *
C                               2c2ka                             *
C                               *
C*****

      Subroutine DIFFEQ(T,X,XP)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Real*8 T,X(MaxNDE),XP(MaxNDE),K,K12,K21,KA1,KA2,alpha

CC
C-----C
C 1. Enter Differential Equations Below {e.g. XP(1) = -P(1)*X(1) } C
C
C X(1) = Depot Compartment 1
C X(2) = Depot Compartment 2
C X(3) = Central Compartment
C X(4) = Peripheral Compartment #1
C-----C
C Clearances values for elvucitabine

      K      = (P(6)+P(8))/P(7)
      K12    = P(8)/P(7)
      K21    = P(8)/P(9)
      alpha  = DMIN1(P(1),1D0)

C absorption process

      IF(T.GE.P(2)+P(10)) THEN
        KA1 = P(3)*X(1)
        IF(T.GE.(P(2)+P(4)+P(10))) THEN
          KA2 = P(5)*X(2)
        ELSE
          KA2 = 0D0
        END IF
      ELSE
        KA1 = 0D0
        KA2 = 0D0
      END IF

C differential equations for elvucitabine after time zero

      XP(1) = R(1) -KA1
      XP(2) = R(1) -KA2

      XP(3) = KA1*alpha + KA2*(1-alpha)
      &      - K*X(3) + K21*X(4)
      XP(4) = K12*X(3) - K21*X(4)

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

```

```

Subroutine AMAT(A)
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Integer I,J
Real*8 A(MaxNDE,MaxNDE)

DO I=1,Ndeqs
  Do J=1,Ndeqs
    A(I,J)=0.0D0
  End Do
End Do

CC
C-----C
C 2. Enter non zero elements of state matrix {e.g. A(1,1) = -P(1) } C
C-----C

C-----C
C-----C
C

Return
End

C#####C

Subroutine OUTPUT(Y,T,X)
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Real*8 Y(MaxNOE),T,X(MaxNDE)

CC
C-----C
C 3. Enter Output Equations Below {e.g. Y(1) = X(1)/P(2) } C
C-----C

Y(1) = X(3)/P(7)

C-----C
C-----C
C

Return
End

C#####C

Subroutine SYMBOL
Implicit None

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

Integer Ieqsol,h,datasets,fitted,paramtot
character*60 descr
common /eqsol/ Ieqsol
common /descr/ Descr

CC
C-----C
C 4. Enter as Indicated C
C-----C

NDEqs = 4 ! Enter # of Diff. Eqs.
NSParam = 10 ! Enter # of System Parameters.
NVparam = 2 ! Enter # of Variance Parameters.

```

```

Ieqsol   = 1   ! Model type: 1 - DIFFEQ, 2 - AMAT, 3 - OUTPUT only.
Descr    = '2cpt 2ka and 2 lag time for ELV admin with RIT'
datasets = 29  ! Enter # of independent data sets
fitted   = 9   ! Enter # of fitted parameters
paramtot = 16  ! Enter # of system, variance and I.C.

```

```

-----C
C-----C
C
CC
C-----C
C 4.  Enter Symbol for Each System Parameter (eg. Psym(1)='Kel')  C
C-----C

```

```

Psym( 1) = 'alpha'
Psym( 2) = 'lag1_h'
Psym( 3) = 'Ka1_l/h'
Psym( 4) = 'lag2_h'
Psym( 5) = 'Ka2_l/h'
Psym( 6) = 'CL/F_L/h'
Psym( 7) = 'Vc/F_L'
Psym( 8) = 'CLd1/F_L/h'
Psym( 9) = 'Vp1/F_L'
Psym(10) = 'minTlag_h'

```

```

open(unit=82,file='symbol.dat',status='Unknown')
write(82,'(I3)') datasets
write(82,'(I3)') fitted
write(82,'(I3)') paramtot
do h=1,NSParam
  write(82,111) Psym(h)
end do
close(82)
111  format(a10,1x)

```

```

-----C
C-----C
CC
C-----C
C 4.  Enter Symbol for Each Variance Parameter (eg: PVsym(1)='Sigma') C
C-----C

```

```

PVsym(1)='SlopeP'
PVsym(2)='InterP'

```

```

C-----C
C-----C
C

```

```

Return
End

```

```

C#####C

```

```

Subroutine VARMOD(V,T,X,Y)
Implicit None

```

```

Include 'globals.inc'
Include 'model.inc'

```

```

Real*8 V(MaxNOE),T,X(MaxNDE),Y(MaxNOE)

```

```

CC
C-----C
C 5.  Enter Variance Model Equations Below  C
C      {e.g. V(1) = PV(1)**2 * Y(1)**PV(2) }  C
C-----C

```

```

V(1) = (PV(1)*Y(1) + PV(2))**2

```

```

C-----C
C-----C
C
      Return
      End

C#####C

      Subroutine Prior(Pmean,Pcov)
      Implicit None

      Include 'globals.inc'
      Include 'model.inc'

      Integer I,J,K,M,fitted
      Logical exists
      Real*8 Pmean(MaxNSP+MaxNDE)
      Real*8 Pcov(MaxNSP+MaxNDE, MaxNSP+MaxNDE)

      Do I=1,NSparam
         Pmean(I) = 0.0D0
         Do J=1,NSparam
            Pcov(J,I) = 0.0D0
         End Do
      End Do

      inquire (FILE='pmeanup.dat',EXIST=exists)

      if (.NOT. exists) then

C Search and replace (below) the 3 occurrences of the variable 'fitted'

         open(80,file='pmeanup.zzz',status='Unknown')
         open(81,file='pcovup.zzz',status='Unknown')
         do i=1,9
            read(80,*) Pmean(i)
            read(81,*) Pcov(i,i)
         end do
         close(80)
         close(81)

         else

         open(80,file='pmeanup.dat',status='Unknown')
         do i=1,9
            read(80,*) Pmean(i)
         end do
         close(80)
         open(81,file='pcovup.dat',status='Unknown')
         do i=1,9
            do j=1,i
               read(81,*) k,m,Pcov(k,m)
            end do
         end do
         format(i2,1x,i2,1x,G14.7E2)
         close(81)

         end if

      Return
      End

```