

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

- In een fase IIb onderzoek werden therapie-naïeve HIV-positieve deelnemers behandeld met doravirine (DOR) 1 dd 25mg, 50mg, 100mg, of 200mg, allen gecombineerd met tenofovir DF/emtricitabine (TDF/FTC) gedurende 24 weken. Er was geen duidelijke relatie tussen blootstelling aan DOR ( $AUC_{0-24}$ ,  $C_{min}$ , of  $C_{max}$ ) en virologische response <sup>[1]</sup>.
- In een fase III onderzoek werden therapie-naïeve HIV-positieve deelnemers met 1 dd 100mg DOR met tenofovir DF/lamivudine (TDF/3TC) behandeld en deze combinatie bleek “non-inferior” t.o.v. efavirenz + TDF/3TC op 48 weken na start therapie <sup>[2]</sup>. De 1 dd 100mg DOR dosering is de geregistreerde dosering geworden. Een populatie PK analyse vond een zwakke maar statistisch significante relatie tussen  $C_{min}$  spiegels in het laagste 10% percentiel en het niet bereiken van een viral load <50 copies/mL op week 48. De waarde van het 10% percentiel was 0,23 mg/L (540 nM) en deze is ca. 40% lager dan het geometrisch gemiddelde van de DOR dalspiegel bij 1 dd 100mg in de populatie (0,39 mg/l = 930 nM). Er waren aanwijzingen dat patiënten in dit onderste 10% percentiel vaker therapie-ontrouw waren en daarom deze lage spiegels hadden <sup>[3]</sup>. Op basis van deze gegevens wordt aangenomen dat spiegels die minimaal 60% zijn t.o.v. de gemiddelde dalspiegel als virologisch effectief gezien kunnen worden <sup>[4]</sup>.
- In vitro  $EC_{50s}$  van DOR was 0,005 mg/L (12 nM) voor wild-type virus, en 0,009, 0,013, 0,014 en 0,023 mg/L (21, 31, 33 en 55 nM) voor stammen met de K103N, Y181C, G190A, of K103N/Y181C mutaties, respectievelijk (in 100% humaan serum) <sup>[5, 6]</sup>. Merck heeft als streefwaarden voor DOR aangehouden dat dalspiegels minimaal 6x de  $EC_{50}$  (0,030 mg/L = 78nM) maar deze waarde is klinisch niet gevalideerd. Het kan zijn dat de werkelijke minimum effectieve concentratie voor DOR ergens in het gebied 0,030 – 0,23 mg/L ligt.

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Er is geen relatie gevonden tussen DOR spiegels en het optreden van bijwerkingen of laboratorium afwijkingen <sup>[7]</sup>.
- De veiligheid en tolerabiliteit was vergelijkbaar voor alle onderzochte DOR dosering (1 dd 25 mg tot 1 dd 200 mg) in fase IIb onderzoeken <sup>[1]</sup>.
- In een fase 1 onderzoek, een enkelvoudige supratherapeutische dosis van 1200mg DOR werd goed verdragen en leidde niet tot significante afwijkingen in het QTc interval <sup>[8]</sup>; hetzelfde gold voor meervoudige doseringen tot aan 1 dd 750mg <sup>[7]</sup>.

### 3. Andere relevante informatie

- Er is nog geen informatie over fijnmalen van DOR tabletten.
- Populatie PK analyse laat zien dat voedsel, leeftijd (18-64 jaar), of geslacht, geen verschil in DOR spiegels laat zien die meer dan 40% lagere spiegels zou kunnen opleveren, en daarom worden deze factoren als niet-relevant beschouwd voor de effectiviteit van DOR.
- Personen die  $\geq 65$  jaar oud zijn kunnen toename van 30%, 63% en 12% hebben in de steady-state DOR  $AUC_{0-24}$ ,  $C_{24}$  en  $C_{max}$ , respectievelijk, wat als niet klinisch relevant wordt beschouwd <sup>[3]</sup>.
- Er is geen reden om de dosering van DOR aan te passen bij nier- of leverfunctiestoornissen <sup>[4]</sup>.
- Dalspiegels van DOR waren 34% lager bij personen met ondergewicht (BMI  $\leq 18.5$  kg/m<sup>2</sup>), terwijl zij met 13% en 20% toenamen bij pre-obese (BMI  $\geq 25 \leq 29.99$  kg/m<sup>2</sup>), en obese patiënten (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), respectievelijk, vergeleken met personen in een normale gewichtsklasse <sup>[3]</sup>.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021

Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocolen\TDM protocol  
doravirine\_2021\_finaal\_160421.docx  
Pagina: 1/4

#### 4. Adviezen

- De streefwaarde voor doravirine dalspiegel is gesteld op 0,23 mg/L, wat overeenkomt met een concentratieratio (CR) van 0,59 (= 0,23 / 0,39). 0,39 mg/L is het populatiegemiddelde.
- Indien DOR dalspiegel 0,23 mg/L is: bespreek belang therapietrouw, check co-medicatie voor interacties, en zo nodig verhoog dosering naar 2 dd 100mg. Inname met voedsel zorgt voor maar een beperkte stijging in DOR spiegel (26-36%) maar kan een 1<sup>e</sup> interventie zijn voordat dosering opgehoogd wordt.

#### 5. Populatiecurves / therapeutic range

1 dd 100 mg- steady state*		
tijd (h)	DOR (mg/l) populatie	DOR (mg/L) CR = 0,59
0	0,39	0,23
1	1,16	0,68
2	1,21	0,71
3	1,20	0,71
6	1,0	0,59
12	0,71	0,42
24	0,39	0,23

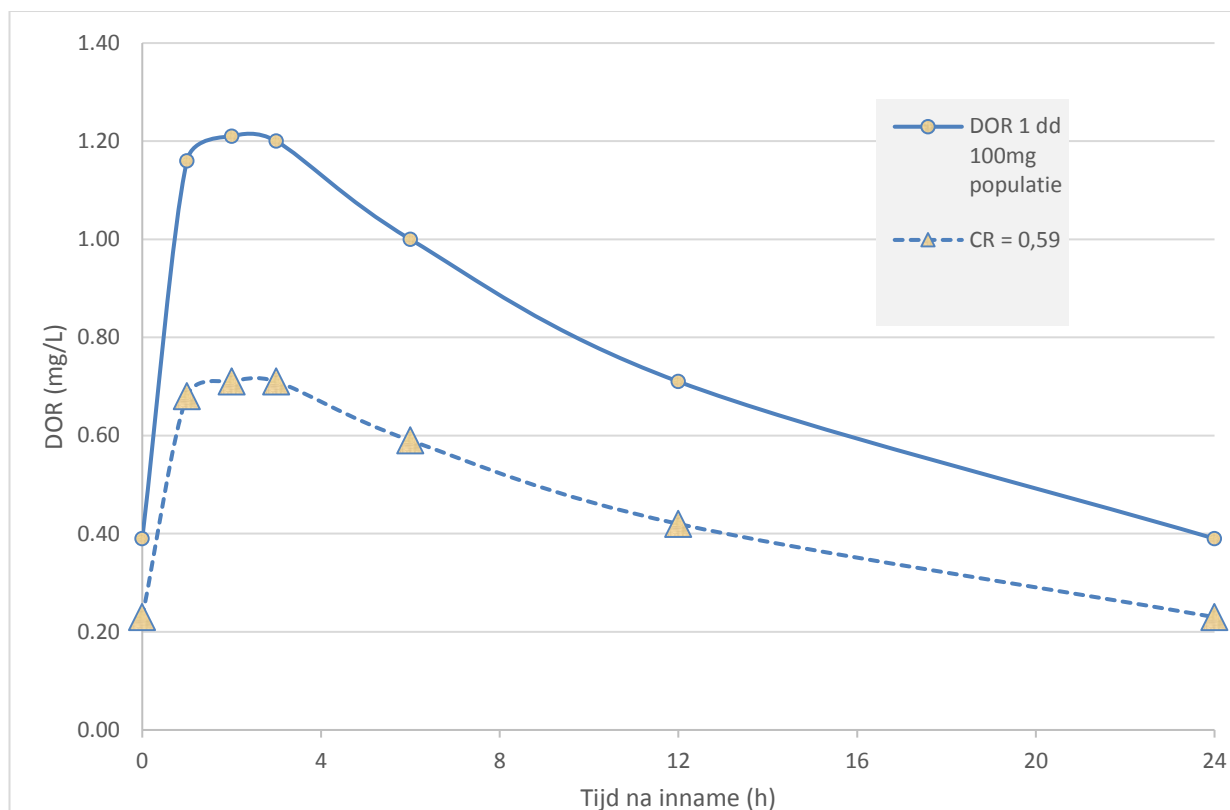
Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021

Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocollen\TDM protocol  
doravirine\_2021\_finaal\_160421.docx  
Pagina: 2/4



## 6. Referenties

1. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C, et al. **Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naive adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial.** *Antivir Ther* 2019; 24(6):425-435.
2. Orkin C, Squires KE, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O, et al. **Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial.** *Clin Infect Dis* 2019; 68(4):535-544.
3. Yee KL, Ouerdani A, Claussen A, de Greef R, Wenning L. **Population Pharmacokinetics of Doravirine and Exposure-Response Analysis in Individuals with HIV-1.** *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(4).
4. Khalilieh S, Yee KL, Sanchez R, Stoch SA, Wenning L, Iwamoto M. **Clinical Pharmacokinetics of the Novel HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Doravirine: An Assessment of the Effect of Patient Characteristics and Drug-Drug Interactions.** *Clin Drug Investig* 2020; 40(10):927-946.
5. EMA. **EMA. Pifeltro (International Non-Proprietary Name: Doravirine).** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pifeltro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/pifeltro-epar-public-assessment-report_en.pdf).
6. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ, et al. **Doravirine Suppresses Common Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Associated Mutants at Clinically Relevant Concentrations.** *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(4):2241-2247.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021

Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocolen\TDM protocol  
doravirine\_2021\_finaal\_160421.docx  
Pagina: 3/4

7. Yee KL CM, Dockendorf MF, et al. . **Pharmacokinetics of doravirine and exposure-response analysis: efficacy and safety implication [Abstract H-657b]**. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 5–9 September 2014 Washington, DC 2014*.
8. Khalilieh SG, Yee KL, Fan L, Liu R, Heber W, Dunzo E, et al. **A Randomized Trial to Assess the Effect of Doravirine on the QTc Interval Using a Single Supratherapeutic Dose in Healthy Adult Volunteers**. *Clin Drug Investig* 2017; 37(10):975-984.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 16-04-2021

Bestand: G:\Angela  
C:\TDM\_protocollen\TDM protocol  
doravirine\_2021\_finaal\_160421.docx  
Pagina: 4/4