

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

- De  $EC_{50}$  waarde voor *in vitro* activiteit van darunavir varieert van 1,2 tot 8,5 nM wat overeenkomt met 0,7 tot 5,0 ng/ml. In de aanwezigheid van humaan serum stijgt de  $EC_{50}$  met een mediane waarde van 5,4 dus tot 3,9 – 27 ng/ml. Het is niet bekend hoeveel hoger de dalspiegel van darunavir moet zijn t.o.v. de eiwit gecorrigeerde  $EC_{50}$  om optimale activiteit bij naïeve patiënten te krijgen.
- Bij PI-voorbehandelde patiënten wordt een verandering in gevoeligheid voor darunavir tot aan een factor 10 nog niet als resistent beschouwd.
- Een PK/PD analyse in 468 voorbehandelde patiënten uit de Power 1 en 2 onderzoeken, enkel beschikbaar als abstract vorm [1], laat slechts een zwakke relatie zien tussen farmacokinetiek parameters en antivirale respons. De variatie in gevoeligheid voor darunavir op baseline, de hoogte van de virale load op baseline, en het gebruik van andere actieve middelen in het nieuwe schema zijn vele malen belangrijker. Wel wordt een sterke relatie gevonden tussen het IQ (inhibitioir quotiënt = dalspiegel gedeeld door  $EC_{50}$ ) maar er wordt geen afkappunt genoemd voor optimale antivirale response.
- Een PK/PD analyse in 292 patiënten uit het Power 3 onderzoek, eveneens enkel beschikbaar als abstract [2], laat zien dat PK parameters ( $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ) niet gerelateerd zijn aan de daling van het HIV-1 RNA op week 24 na start therapie. Wel bleek het IQ sterk gerelateerd met HIV-1 RNA daling. Deze relatie bleek m.n. bepaald door de variatie in de  $EC_{50}$  verandering op baseline welke vele malen groter was dan de variatie in  $C_{min}$ . Een streefwaarde voor deze IQ wordt ook helaas in dit onderzoek niet vermeld.
- Pellegrin et al. beschrijven een onderzoek [3] in 65 voorbehandelde patiënten die in Frankrijk werden behandeld met een darunavir-bevattend regime en evalueerden het effect van baseline mutaties, fenotypische gevoeligheid en farmacokinetiek parameters op de antivirale respons na 12 weken behandeling. De mediane  $C_{min}$  van darunavir was 3,5 mg/l welke niet gerelateerd was met antivirale response. De mediane GIQ (genotypisch inhibitioir quotiënt = dalspiegel gedeeld door aantal mutaties) was 0,87 mg/l per mutatie, welke wel sterk gerelateerd was met antivirale response of week 12 ( $p=0,006$ ). Het breekpunt voor GIQ bleek volgens de auteurs bij 1,8 te liggen: indien het GIQ < 1,8 was had de patiënt 55% kans op virologische falen (gedefinieerd als een virale load >500 copies/ml) vs. 0% kans op virologisch falen als het GIQ > 1,8 was ( $p < 0,001$ ). Ook in een multivariate analyse bleef het GIQ onafhankelijk een voorspeller van virologisch falen.
- Molto et al. onderzochten 37 patiënten die waren voorbehandeld met andere proteaseremmers en startten met een darunavir-bevattend schema [4]. De daling in de virale load op week 48 was niet gecorreleerd met de darunavir dalspiegel maar wel met het virtuele IQ ( $vIQ = \text{dalspiegel darunavir (in ng/ml)} / \text{verandering in darunavir } IC_{50} \text{ t.o.v. het wild-type virus}$ ). Een meer praktische benadering werd ook gebruikt door het GIQ te berekenen zoals hierboven, waarbij als mutatielijst werd gebruikt: 11I, 32I, 33F, 47V, 50V, 54M/L, 73S, 76V, 84V and 89V. Als afkapwaarde van het GIQ werd 2,4 (uitgedrukt als mg/L/mutatie) gevonden. Bij de virologische responders had 71.4% van de patiënten een  $gIQ$  boven de 2,4 en bij

de virologische falers slechts 43,8%. Anders uitgedrukt: patiënten met een GIQ > 2,4 hadden 4x grotere kans op respons dan patiënten met een GIQ < 2,4 maar dit was net niet significant ( $p=0,089$ ).

- Het is niet duidelijk welke berekening van het darunavir GIQ beter is: die van Pellegrin [3] of die van Molto [4]. Omdat het onderzoek van Pellegrin meer patiënten bevatte dan dat van Molto wordt de eerste vooralsnog gevolgd. Deze set van mutaties bestaat uit: I13V, V32I, L33F/I/V, E35D, M36I/L/V, I47V, F53L, I62V. Uitgaande van een mediane dalspiegel van 3,5 mg/l zou dit betekenen dat bij een individuele patiënten alleen een optimale respons verwacht kan worden als er hooguit 2 mutaties uit bovenstaande lijst aanwezig zijn en er een mediane dalspiegel van 3,5 mg/l of hoger gemeten wordt (immers:  $3,5 / 1,8 = 1,9$  mg/l per mutaties). Nadere bestudering van het artikel van Pellegrin et al. laat zien dat er inderdaad 5 van de 65 patiënten waren die hieraan voldeden en 0% virologisch falen hadden. Meer realistisch is een afkappunt van 4 mutaties ( $n=26$ ) waarbij 11% falen optrad vs. 59% falen als er >4 mutaties aanwezig zijn ( $n=39$ ). Dan uitgaande van een mediane dalspiegel van 3,5 mg/l betekent dit een GIQ streefwaarde van 0,9. Het moet duidelijk zijn dat deze waarde zelf afgeleid is en niet door Pellegrin genoemd wordt; prospectieve validatie van dit afkappunt dient nog plaats te vinden.
- Darunavir/ritonavir is ook geregistreerd bij naïeve patiënten in een 1dd dosering van 800/100mg. Er is nog maar beperkte informatie beschikbaar over de farmacokinetiek van deze dosering [5] maar het is duidelijk dat de gemiddelde dalspiegel bij 1 dd 800/100mg lager is dan bij 2 dd 600/100mg, maar dat is voor een patiënt zonder PI mutaties niet een probleem. Er kon geen relatie gevonden worden tussen darunavir spiegels en virologisch falen [6].

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In dezelfde onderzoeken als hierboven beschreven [2, 6] is ook gekeken naar mogelijke relaties tussen darunavir farmacokinetiek parameters en het optreden van bijwerkingen maar er werd geen verband gevonden.

## 3. Overige relevante informatie

## 4. Adviezen

- Indien geen informatie aanwezig is over het aantal PI mutaties:
  - spiegels onder de populatiecurve: bespreek belang inname met voedsel.
  - spiegel op of boven de populatiecurve: handhaaf dosering
- Indien wel informatie aanwezig is over PI mutaties: bereken GIQ zoals hierboven en verhoog dosering indien GIQ < 0,9 is. Indien geen dalspiegel is afgenomen kan er teruggerekend worden naar  $C_0$  omdat deze ook in de GIQ streefwaarden is opgenomen in het onderzoek van Pellegrin et al.

## 5. Populatiecurves/therapeutische range

- Er zijn nog weinig data beschikbaar om een populatiecurve voor darunavir in de geregistreerde dosering van 2 dd 600/100mg te maken. De meeste

farmacokinetiek onderzoeken zijn uitgevoerd met afwijkende doseringen, m.n. 2 dd 400/100mg. In abstract vorm is beschikbaar een onderzoek naar de interactie tussen maraviroc 2 dd 150mg en darunavir/ritonavir 2 dd 600/100mg in 12 gezonde vrijwilligers [7]. Er wordt door de auteurs gesteld dat de farmacokinetiek parameters overeenkomen met die uit andere studies dus vooralsnog kunnen we de curve uit dit onderzoek als referentie gebruiken. Wel dient opgemerkt te worden dat er een klein verschil lijkt te zitten tussen de ochtenddalspiegel ( $C_0$ ) en de avonddalspiegel ( $C_{12}$ ).

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

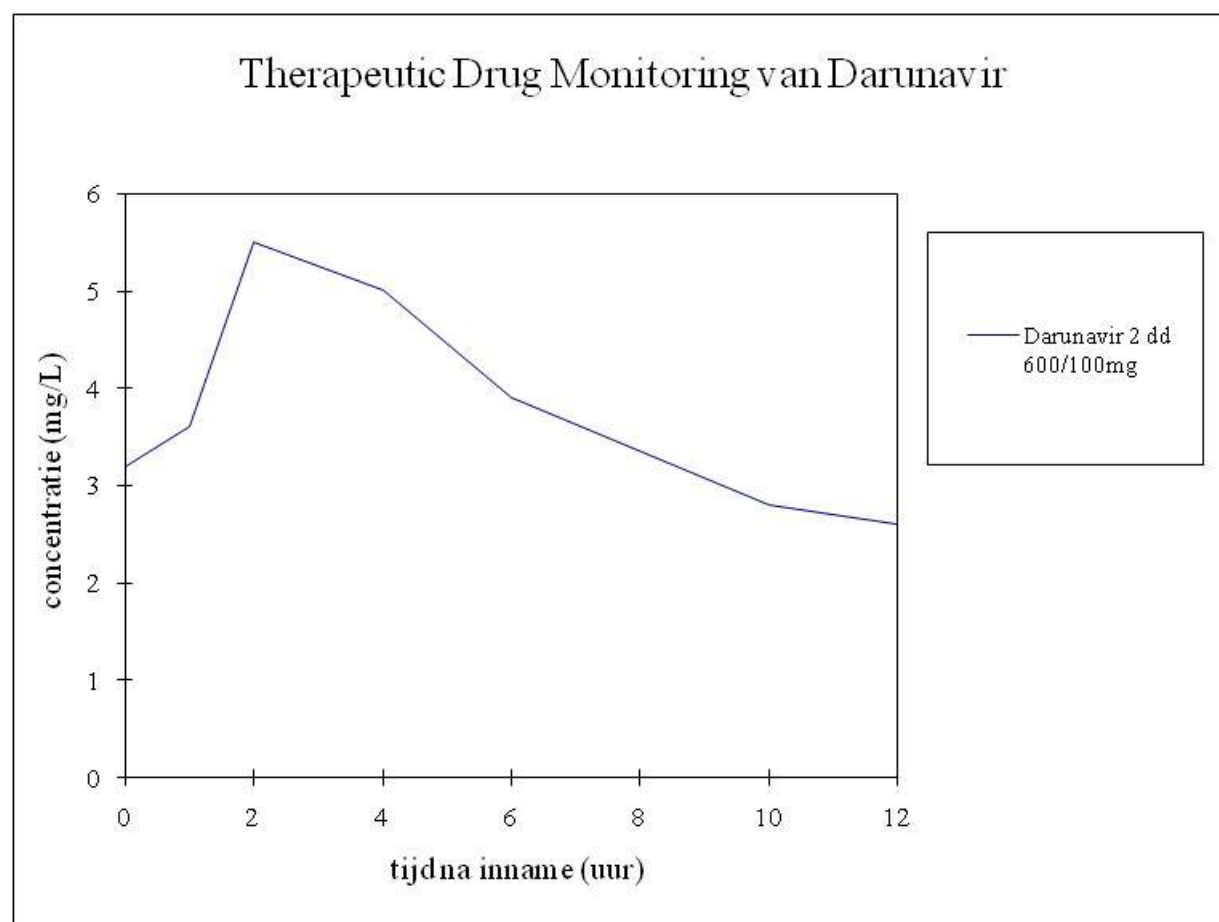
Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

2 dd 600/100mg DRV/rtv

tijd (uur)	conc. (mg/l)
0	3.20
1	3.60
2	5.50
4	5.00
6	3.90
10	2.80
16	1.80
12	2.60



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

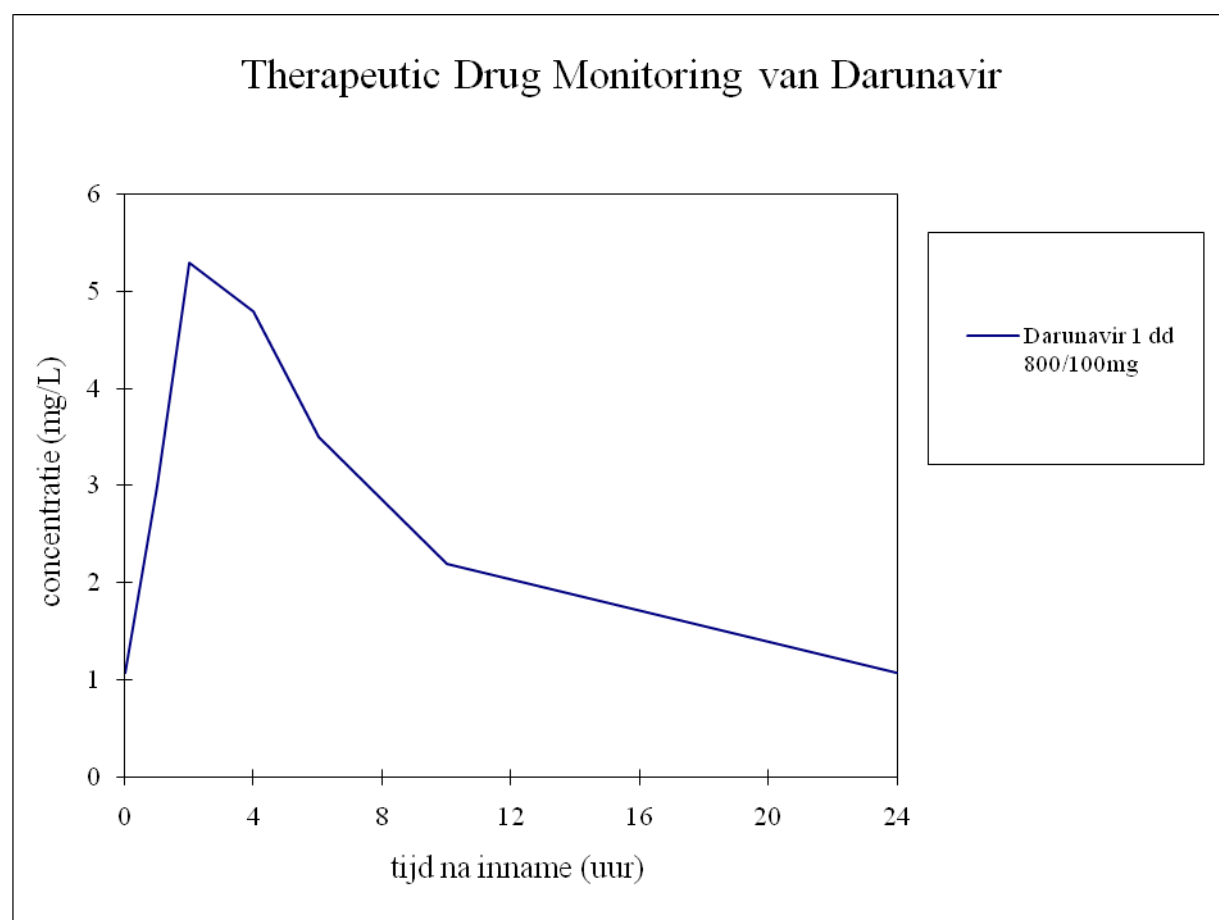
Vindplaatsen: HIV vraagbak ers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

1 dd 800/100mg DRV/rtv

tijd (uur)	conc. (mg/L)
0	1.07
1	3.00
2	5.30
4	4.80
6	3.50
10	2.20
24	1.07



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

1. Sekar V, De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, De Pauw M, Van Baelen B, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of TMC114 in the POWER 1 and POWER 2 trials in treatment-experienced HIV-infected patients. *In: Abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, 2006.*
2. Sekar V, De Meyer S, Vangeneugden T, Lefebvre E, De Pauw M, Van Baelen B, *et al.* Absence of TMC114 exposure-efficacy and exposure-safety relationships in power-3. *16th International AIDS Conference, Toronto, Canada, August 13-18, 2006 (abstract TuPe0078) 2006.*
3. Pellegrin I, Wittkop L, Joubert LM, Neau D, Bollens D, Bonarek M, *et al.* Virological response to darunavir/ritonavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients (PREDIZISTA study). *Antivir. Ther.* 2008,**13**:271-279.
4. Molto J, Santos JR, Perez-Alvarez N, Cedeno S, Miranda C, Khoo S, *et al.* Darunavir inhibitory quotient predicts the 48-week virological response to darunavir-based salvage therapy in human immunodeficiency virus-infected protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008,**52**:3928-3932.
5. Boffito M, Miralles D, Hill A. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily in treatment-naive and -experienced patients. *HIV Clin. Trials* 2008,**9**:418-427.
6. Sekar V, Vanden Abeele C, Van Baelen B, Vis P, Lavreys L, De Pauw M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of once-daily darunavir/ritonavir in the ARTEMIS study. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, California, February 25-28, 2007 (abstract 769).* 2009.
7. Abel S, Ridgway CE, Hamlin J, Davis JA, Mack R, Sekar V. An open, randomized, 2-way crossover study to investigate the effect of darunavir/ritonavir on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, Hungary, April 16-18, 2007 (abstract 55) 2007.*