

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

- Etravirine (TMC125) is een non-nucleoside RT remmer die nog werkzaam kan zijn als er door gebruik van nevirapine en/of efavirenz al enige mate van resistentie tegen NNRTIs is ontstaan. Het antivirale effect van een etravirine-bevattende combinatie zal dus m.n. afhankelijk zijn van het aantal en het soort mutaties, naast het gebruik van 1 of meerdere andere actieve middelen. Daarnaast is het bij etravirine waarschijnlijk ook zo dat het opstapelen van mutaties snel zal leiden tot “high-level” resistentie, zodat evt. dosisverhoging op basis van het aantal mutaties (zoals bij proteaseremmers) weinig zinvol zal zijn.
- Het TMC125-C227 onderzoek was een fase II onderzoek bij patiënten die gefaald hadden op een NNRTI/NRTI combinatie en die werden gerandomiseerd naar een “optimized background” regime met etravirine (2 dd 800mg van een experimentele formulering) of een proteaseremmer [1]. Het onderzoek moest voortijdig gestaakt worden vanwege een groot verschil in antivirale respons ten nadele van de etravirine arm. Dit kon na afloop verklaard worden door een grote mate van resistentie tegen de NRTIs in de “optimized background” therapie en etravirine-geassocieerde mutaties. Een populatie farmacokinetische analyse leverde een gemiddelde AUC op van 4,6 h.mg/L en een  $C_{0h}$  van 0,28 mg/L. Dit komt overeen met de data gevonden bij de geregistreerde formulering in een dosering van 2 dd 200mg [2]. Er was geen statistisch significante relatie tussen de etravirine AUC en de daling in de virale load op week 12 [1].
- De DUET-1 en DUET-2 onderzoeken waren identieke fase III onderzoeken naar de toepassing van etravirine + darunavir vs. darunavir alleen, toegevoegd aan een “optimized background” therapie bij patiënten die zowel NNRTI als PI mutaties hadden. De gemiddelde etravirine AUC en  $C_{0h}$  waren op basis van een populatie farmacokinetiek model 5,5 h.mg/L en 0,39 mg/L, respectievelijk. Beide parameters waren niet gecorreleerd aan het percentage patiënten met een virale load < 50 kopieën/ml op week 24 [3]
- Etravirine is ook onderzocht in het zogenaamde GRACE onderzoek samen met darunavir/r in therapie-voorbehandelde patiënten, waarbij gestreefd is om meer vrouwen en patiënten van niet-Kaukasische afkomst te includeren [4]. Patiënten die een etravirine dalspiegel hadden in het laagste kwartiel (< 0,16 mg/L) hadden een slechtere virologische response dan de overige patiënten: 58,1% vs. 82,5%.
- Calcagno et al. hebben een cohort beschreven van 59 therapie-voorbehandelde patiënten en vinden een gemiddelde etravirine dalspiegel van 0,43 mg/L [5]. Er waren maar 8 patiënten die een slechte virologische response hadden maar bij hen was de gemiddelde dalspiegel wel lager; 0,26 mg/L. Een ROC analyse liet een afkapwaarde van 0,30 mg/L zien als beste voorspeller voor virologisch falen.
- In het hierboven beschreven onderzoek van Calcagno et al. is ook gekeken naar de relatie tussen dalspiegels en het aantal NNRTI mutaties. De volgende mutaties kregen een genotypische sensitiviteits score (GSS) van 1: V90I, A98G, K101E/H, V179D/T, G190A) of van 1,5 (V106I, E138A, V179F, G190S), of 2,5 (L100I, K101P, Y181C, M230L) of van 4 (Y181I/V). Het gewogen genotypische quotient kan dan berekend worden door de etravirine dalspiegel te delen door de gewogen

GSS score. Een afkappunt van 0,28 mg/L/mutatie was de beste voorspeller voor therapiefalen.

- Er is ook onderzoek verricht naar de toepassing van 1 dd 400mg [6-8] welke vergelijkbare resultaten heeft opgeleverd qua effectiviteit en veiligheid als de 2 dd 200mg dosering. Bij therapie-naieve patiënten kon er geen relatie tussen spiegels en virologische response gevonden worden [8].

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- De belangrijkste bijwerking van etravirine is het optreden van huiduitslag. Er lijkt wel een hogere incidentie van huiduitslag bij vrouwen te zijn dan bij mannen, maar dit is niet geassocieerd met een verschil in etravirine spiegels [9].

### 3. Overige relevante informatie

- De absorptie van etravirine wordt verbeterd door gelijktijdige inname met voedsel waarbij het soort voedsel geen rol speelt [10].

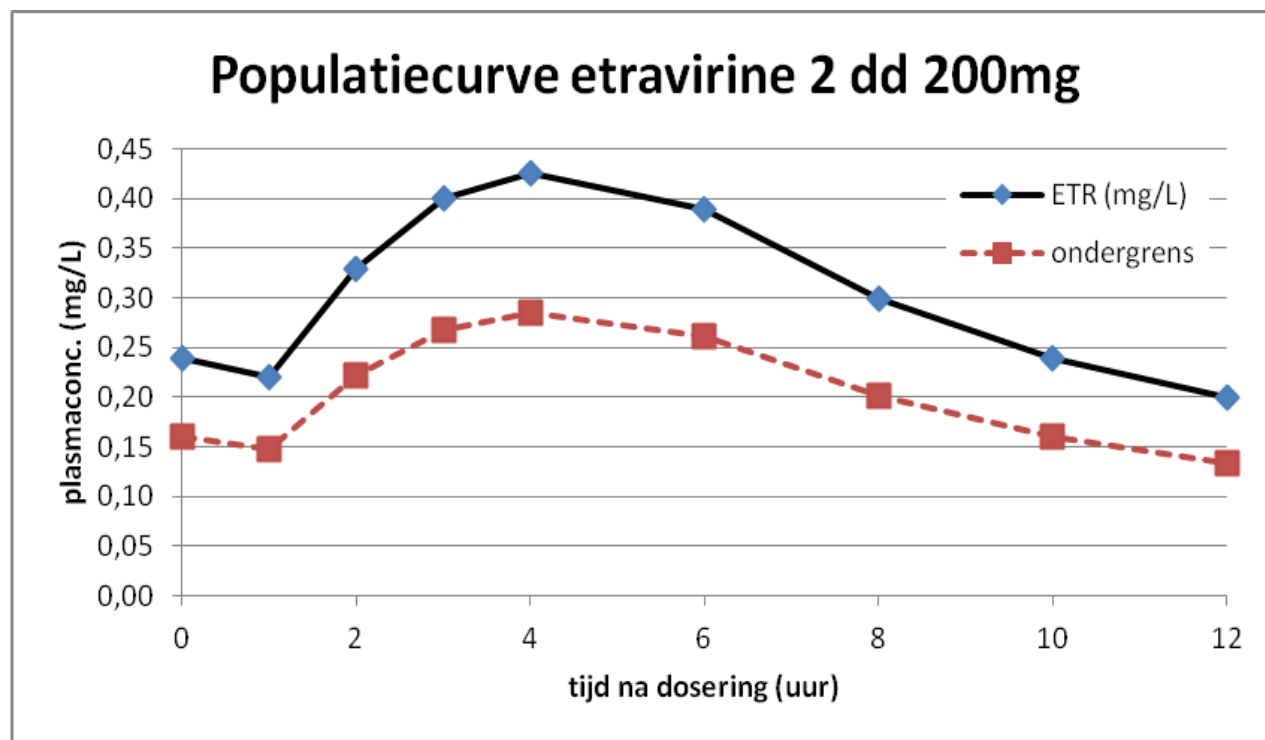
### 4. Adviezen

- Er is geen therapeutische range bekend voor etravirine in therapie-naieve patiënten (2 dd 200mg of 1 dd 400mg). Een aantal, maar niet alle, onderzoeken in therapie-voorbehandelde patiënten suggereren wel een spiegel effect-relatie waarbij afkapwaarden van 0,16 en 0,30 mg/L zijn beschreven. Deze verschillen kunnen samenhangen met de mate van aanwezige resistentie tegen etravirine voorafgaande aan de start van de behandeling. Omdat een gemiddelde dalspiegel al rond de 0,20 mg/L kan liggen lijkt een streefwaarde van 0,30 mg/L aan de hoge kant. Vooral nog wordt de afkapwaarde van 0,16 mg/L daarom aangehouden, ook omdat in het onderzoek van Kakuka et al. meer patiënten waren geïncludeerd dan in dat van Calcagno et al.
- Voor een populatiecurve is gebruikt gemaakt van data uit de artikelen van Kakuda et al. [2] en DeJesus et al. [6]
- Er kan geen onder- of bovengrens voor etravirine spiegels gegeven worden die zou leiden tot subtherapie of toxiciteit. Etravirine heeft een grote mate van interindividuele variatie in farmacokinetiek, met variatiecoëfficiënten in AUC en  $C_{0h}$  van 50-70%. Bij spiegels die >50% onder de populatiecurve liggen kan (nogmaals) benadrukt worden dat etravirine met voedsel dient te worden ingenomen.

### 5. Populatiecurves/therapeutische range

2 dd 200mg

tijd (h)	ETR (mg/L)	ondergrens
0	0,24	0,16
1	0,22	0,15
2	0,33	0,22
3	0,40	0,27
4	0,43	0,28
6	0,39	0,26
8	0,30	0,20
10	0,24	0,16
12	0,20	0,13



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

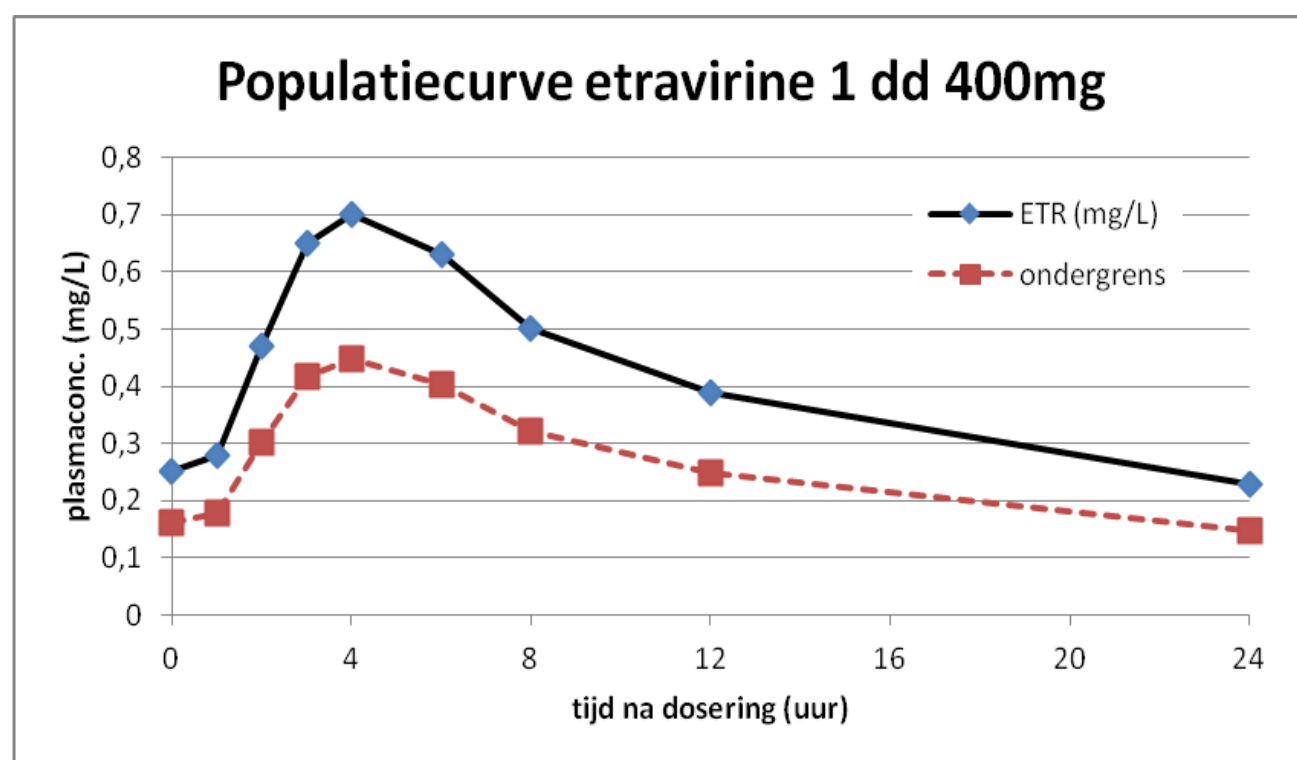
Versiedatum: 27-08-2014

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

1 dd 400mg

tijd (h)	ETR (mg/L)	ondergrens
0	0,25	0,16
1	0,28	0,18
2	0,47	0,30
3	0,65	0,42
4	0,7	0,45
6	0,63	0,40
8	0,5	0,32
12	0,39	0,25
24	0,23	0,15



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

1. Ruxrungtham K, Pedro RJ, Latiff GH, Conradie F, Domingo P, Lupo S, *et al.* Impact of reverse transcriptase resistance on the efficacy of TMC125 (etravirine) with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in protease inhibitor-naïve, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-experienced patients: study TMC125-C227. *HIV Med.* 2008;**9**:883-896.
2. Kakuda TN, Scholler-Gyure M, Workman C, Arasteh K, Pozniak AL, de Smedt G, *et al.* Single- and multiple-dose pharmacokinetics of etravirine administered as two different formulations in HIV-1-infected patients. *Antivir. Ther.* 2008;**13**:655-661.
3. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, Vis P, Scholler-Gyure M, Peeters MP, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010;**88**:695-703.
4. Kakuda T, Sekar V, Vis P, Coate B, Ryan R, Anderson D, *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Darunavir and Etravirine in HIV-1-Infected, Treatment-Experienced Patients in the Gender, Race, and Clinical Experience (GRACE) Trial. *AIDS Res Treat* 2012;**2012**:186987.
5. Calcagno A, Marinaro L, Nozza S, Aldieri C, Carbone A, Ghisetti V, *et al.* Etravirine plasma exposure is associated with virological efficacy in treatment-experienced HIV-positive patients. *Antiviral Res* 2014;**108**:44-47.
6. DeJesus E, Lalezari JP, Osiyemi OO, Ruane PJ, Ryan R, Kakuda TN, *et al.* Pharmacokinetics of once-daily etravirine without and with once-daily darunavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV type-1-infected adults. *Antivir. Ther* 2010;**15**:711-720.
7. Gutierrez-Valencia A, Martin-Pena R, Torres-Cornejo A, Ruiz-Valderas R, Castillo-Ferrando JR, Lopez-Cortes LF. Intracellular and plasma pharmacokinetics of 400 mg of etravirine once daily versus 200 mg of etravirine twice daily in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;**67**:681-684.
8. Di Perri G, Green B, Morrish G, Hill A, Faetkenheuer G, Bickel M, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine 400 mg once daily in treatment-naïve patients. *HIV Clin Trials* 2013;**14**:92-98.
9. Kakuda TN, Wade JR, Snoeck E, Peeters M, Corbett C, De Smedt G, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the NNRTI etravirine (ETR; TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: pooled 24-week results of the DUET-1 and DUET-2. *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Massachusetts, February 3-6, 2008 (abstract 762)*. 2009.
10. Scholler-Gyure M, Boffito M, Pozniak AL, Leemans R, Kakuda TN, Woodfall B, *et al.* Effects of different meal compositions and fasted state on the oral bioavailability of etravirine. *Pharmacotherapy* 2008;**28**:1215-1222.