

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Once-daily Doravirine in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected, Antiretroviral-naïve Adults: An Integrated Efficacy Analysis

Journal-Club, 16. September 2019

Matthias von Rotz

Rückblick

- Entwicklung der Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) begann in den späten 1980.
- Nevirapin 1996 zugelassen.
- Spezifisch gegen HIV Typ 1, nicht-kompetitive Bindung an die HIV-1 reverse Transkriptase.
- Rasch in der Standardtherapie.

Rückblick

- Bedenken bezüglich tiefer genetischer Barriere zur Resistenzentwicklung und spezifische Nebenwirkungen.
- Rötung, Hypersensitivitäts-Reaktionen, ZNS-Toxizität.
- Zusätzliche NNRTI: Rilpivirin, Etravirin.
- Tiefe Barriere zu Resistenzen und Kreuzresistenzen mit früheren NNRTI.

Doravirine

- Neues NNRTI.
- In-vitro Aktivität gegen Wild-Typ HIV-1 und Viren, welche die üblichen Resistenz-Mutationen gegen NNRTI aufweisen.
- Einzigartiges Resistenzprofil, besitzt tiefe Rate an Resistenzen.
- Aktiv gegen Mutationen, welche üblicherweise mit NNRTI assoziiert sind.
- Unabhängig vom Essen, minimale Medikamenten-Interaktionen mit PPI, Metformin, orale Kontrazeptiva.
- CYP3A-Inducer reduzieren Plasmakonzentrationen.

Klinische Entwicklung

- Beinhaltet 2 Phase 3 Studien in Erwachsenen mit HIV-1 (ART-naiv).
- DRIVE-FORWARD und DRIVE-AHEAD.
- Zeigten hohe Potenz und dauerhafter antiretroviraler Effekt.
- Die aktuelle Analyse hat die Daten dieser Studien gepoolt.
- Behandlungsgruppe zusammen genommen, Vergleichsgruppe getrennt betrachtet.
- Sicherheits-Analyse: Gutes Sicherheitsprofil, bessere Tolerabilität als Efavirenz.

Phase 3 Studien

	DRIVE-FORWARD	DRIVE AHEAD
Standorte	125 Spitäler / 15 Länder	126 Spitäler / 24 Länder
Randomisierung	Doravirine 100mg oder Darunavir 800mg (Ritonavir)	Doravirine 100mg (1) oder (2) Efavirenz 600mg
Kombinationen	TDF 300mg / FTC 200mg oder ABC 600mg / 3TC 300mg	(1) 3TC 300mg / TDF 300mg (2) FTC 200mg / TDF 300mg
Dauer	96 Wochen	96 Wochen
Einschluss	>18 Jahre, Therapie-naiv	>18 Jahre, Therapie-naiv
Prim. Endpunkt	HIV-1 RNA <50cp/ml	HIV-1 RNA <50cp/ml

Virale Resistenz auf Doravirine

- Genotypische und phänotypische Daten für virale Resistenz bei Teilnehmener mit
 - ✓ PDVF (Protocol-defined virologic failure)
 - ✓ Therapie-Unterbrüche und HIV-1 RNA >400 cp/ml

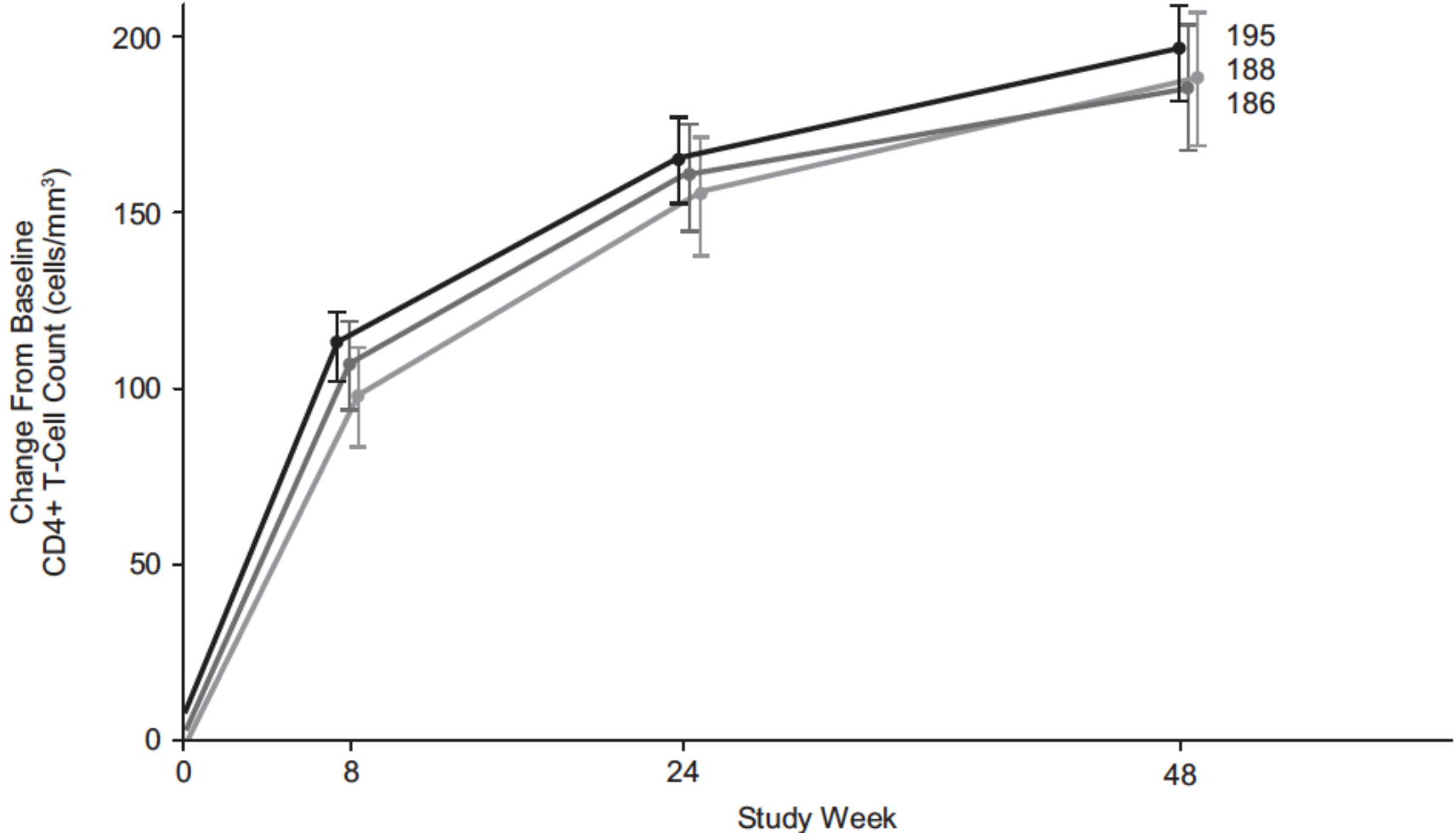
Baseline-Charakteristika der Teilnehmer

Characteristic	Doravirine (DRIVE-FORWARD; DRIVE-AHEAD) (n = 747)	Darunavir plus Ritonavir (DRIVE-FORWARD) (n = 383)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DRIVE-AHEAD) (n = 364)
Gender, n (%)			
Male	624 (83.5)	326 (85.1)	311 (85.4)
Female	123 (16.5)	57 (14.9)	53 (14.6)
Race, n (%)			
White	457 (61.2)	280 (73.1)	170 (46.7)
Black/African American	153 (20.5)	88 (23.0)	68 (18.7)
Asian	66 (8.8)	7 (1.8)	65 (17.9)
Other/multiple/missing	71 (9.5)	8 (2.1)	61 (16.8)
Age, y			
18–64, n (%)	743 (99.5)	379 (99.0)	362 (99.5)
≥65, n (%)	4 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)
Mean, years (SD)	34.2 (10.5)	35.7 (10.7)	32.7 (9.9)
Baseline CD4 cell counts, cells/mm³			
Mean (SD)	433.7 (212.9)	411.9 (229.6)	415.5 (210.6)
Baseline CD4 cell counts, n (%)			
≤50 cells/mm ³	15 (2.0)	19 (5.0)	10 (2.7)
>50 cells/mm ³ and ≤200 cells/mm ³	71 (9.5)	48 (12.5)	36 (9.9)
>200 cells/mm ³	661 (88.5)	316 (82.5)	318 (87.4)

Baseline-Charakteristika der Teilnehmer

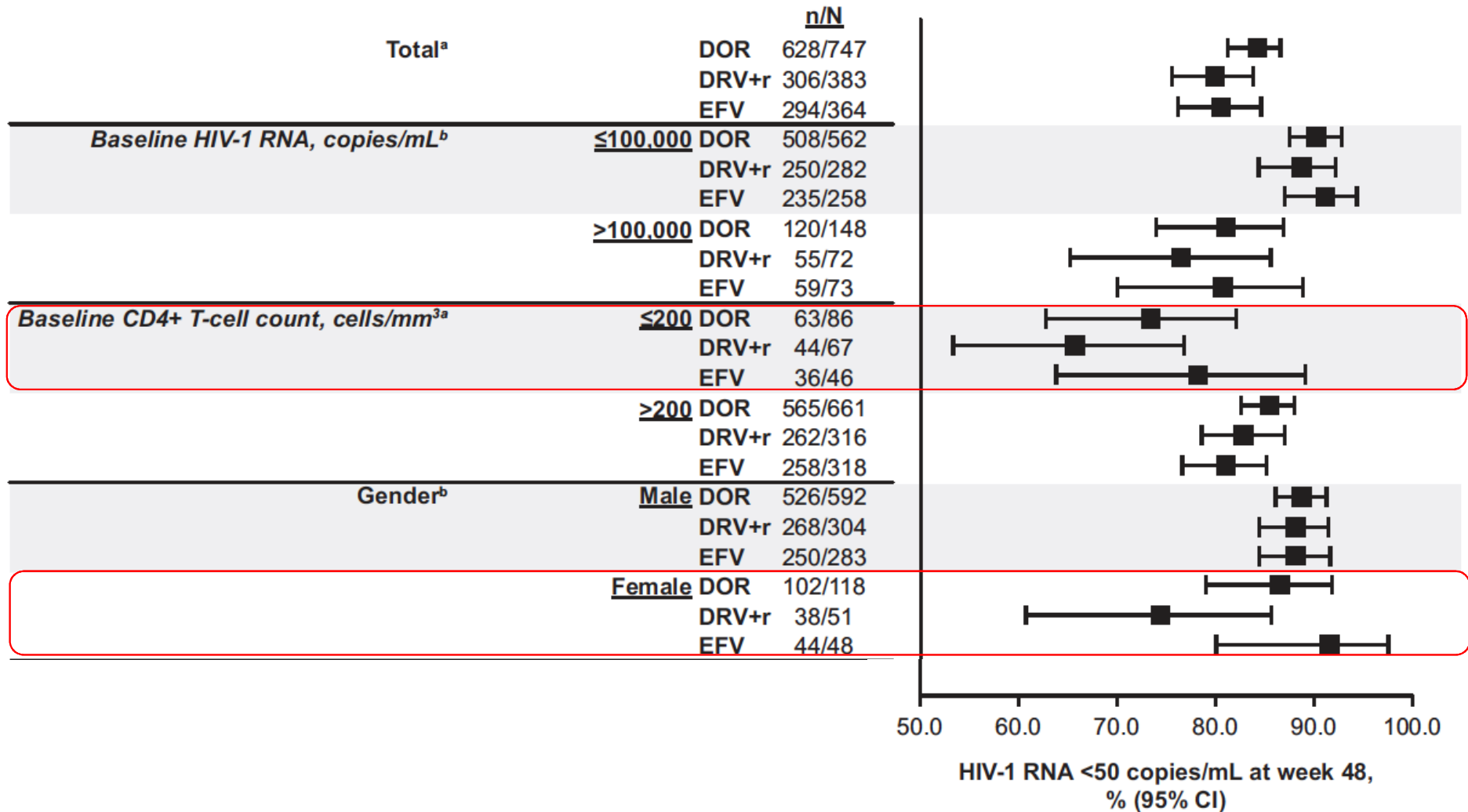
Characteristic	Doravirine (DRIVE-FORWARD; DRIVE-AHEAD) (n = 747)	Darunavir plus Ritonavir (DRIVE-FORWARD) (n = 383)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DRIVE-AHEAD) (n = 364)
Baseline plasma HIV-1RNA, log ₁₀ copies/mL			
N ^a	747	382	364
Mean (SD)	4.4 (0.7)	4.4 (0.7)	4.5 (0.7)
Baseline plasma HIV-1 RNA, n (%)			
≤100 000 copies/mL	591 (79.1)	308 (80.4)	282 (77.5)
>100 000 copies/mL	156 (20.9)	74 (19.3)	82 (22.5)
Missing	0	1 (0.3)	0
Baseline plasma HIV-1 RNA, n (%)			
≤500 000 copies/mL	720 (96.4)	370 (96.6)	346 (95.1)
>500 000 copies/mL	27 (3.6)	12 (3.1)	18 (4.9)
Missing	0	1 (0.3)	0
History of AIDS, n (%)			
Baseline hepatitis status, ^b n (%)			
Hep B and/or C positive	82 (11.0)	37 (9.7)	53 (14.6)
Hep B positive only	22 (2.9)	18 (4.7)	9 (2.5)
Hep B positive only	13 (1.7)	12 (3.1)	8 (2.2)
Hep C positive only	9 (1.2)	6 (1.6)	1 (0.3)
Hep B and C negative	725 (97.1)	365 (95.3)	355 (97.5)
HIV-1 subtype, n (%)			
B	498 (66.7)	272 (71.0)	253 (69.5)
Non-B	247 (33.1)	111 (29.0)	111 (30.5)
Missing	2 (0.3)	0	0

Immunologische Antwort

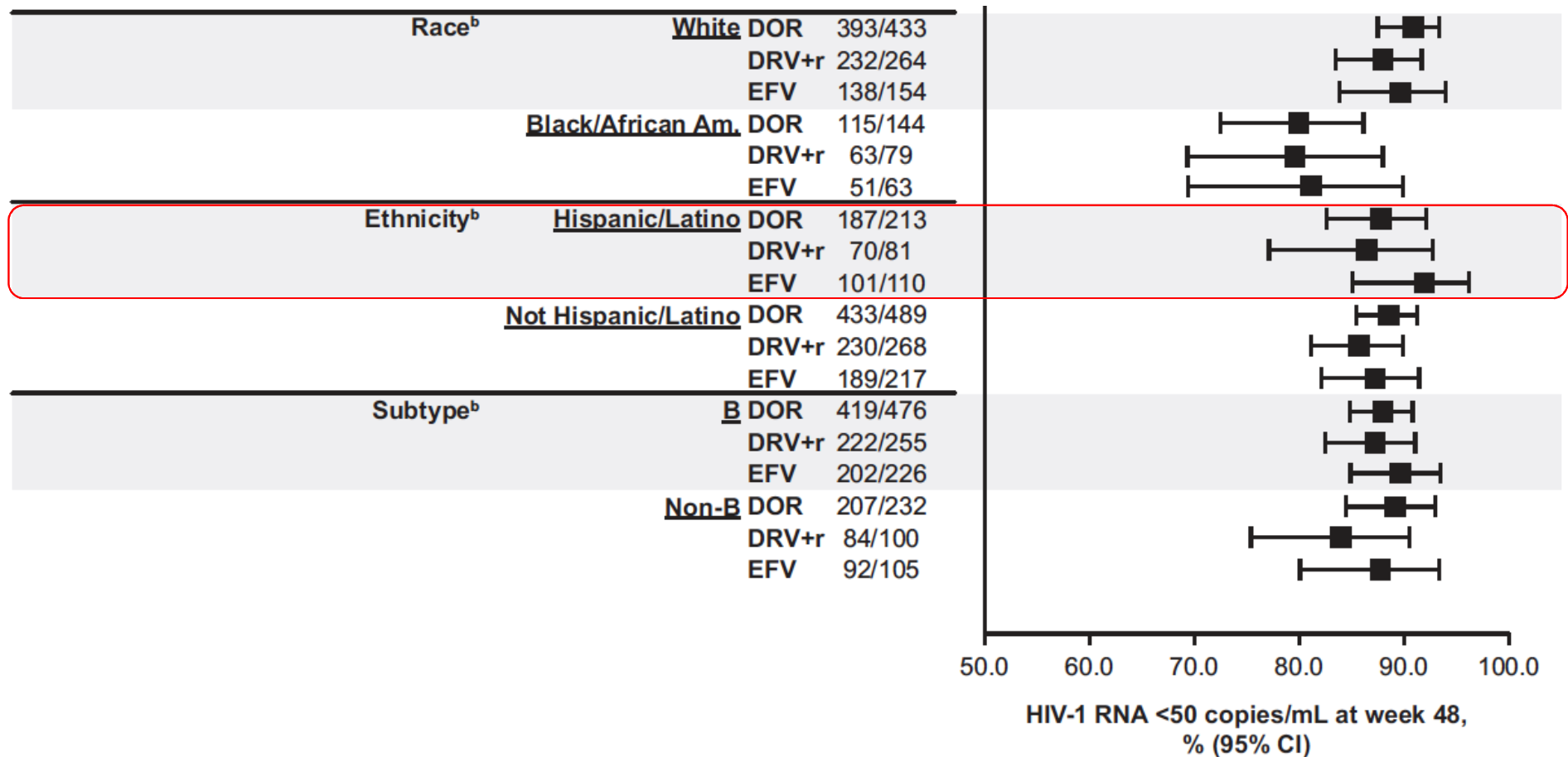


	Number of Contributing Subjects			
	0	8	24	48
■ DOR	747	734	731	707
■ DRV	383	372	364	353
■ EFV	364	347	338	329

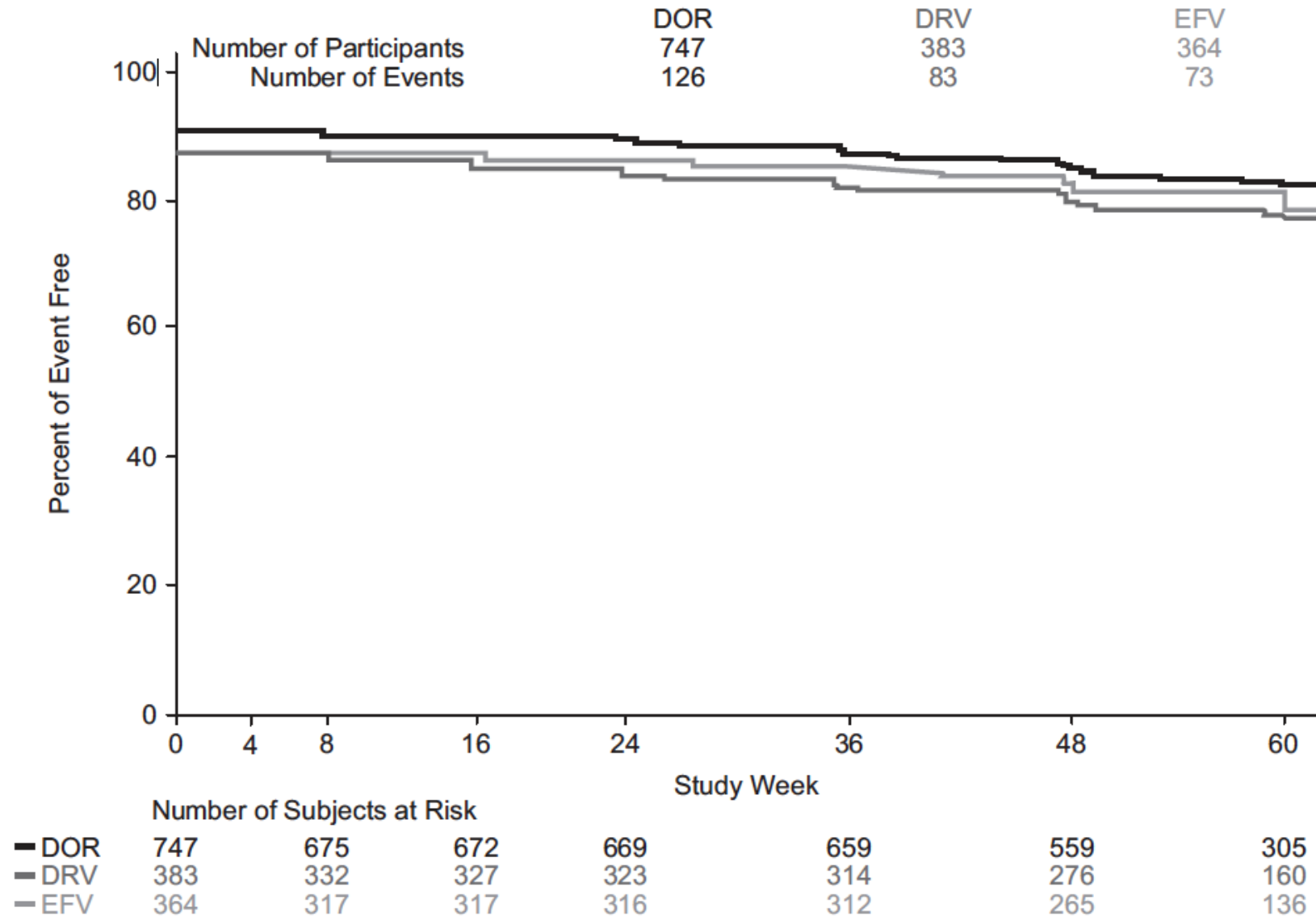
Prognostische und demographische Faktoren



Prognostische und demographische Faktoren



Verlust der virologischen Antwort



Resistenz-Analysen

	Doravirine (DRIVE-FORWARD; DRIVE-AHEAD) (n = 747)			Darunavir plus Ritonavir (DRIVE-FORWARD) (n = 383)			Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DRIVE-AHEAD) (n = 364)		
Resistance analysis population									
Participants discontinued early without PDVF, ^a n (%)	75 (10.0)			77 (20.1)			64 (16.7)		
Participants with PDVF, n (%)	Confirmation HIV-1 RNA ≥50 and ≤200 copies/mL	Confirmation HIV-1 RNA >200 copies/mL	Total	Confirmation HIV-1 RNA ≥50 and ≤200 copies/mL	Confirmation HIV-1 RNA >200 copies/mL	Total	Confirmation HIV-1 RNA ≥50 and ≤200 copies/mL	Confirmation HIV-1 RNA >200 copies/mL	Total
Nonresponse	0	8 (1.1)	8 (1.1)	1 (0.3)	4 (1.0)	5 (1.3)	0	4 (1.1)	4 (1.1)
Rebound	22 (2.9)	11 (1.5)	33 (4.4)	13 (3.4)	6 (1.6)	19 (5.0)	4 (1.1)	6 (1.6)	10 (2.7)
Resistance analysis results									
Genotype test successfully performed, n	31			11			23		
Primary nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance, n (%)	7 (0.9)			N/A			12 (3.3)		
Primary nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance, n (%)	6 (0.8)			0			5 (1.4)		
Primary protease inhibitor resistance	N/A			0			N/A		

Diskussion

- Doravirine 100mg täglich zeigt Effizienz (Suppression von HIV-1, Erhöhung der CD4-Zellzahl).
- Auch nach 48 Wochen (vergleichbar mit 2 etablierten Therapien).
- Daten sind konsistent aus früheren Studien mit Darunavir und Efavirenz.
- Tiefe Rate an virological failure (PDVF), ähnlich der Vergleichsgruppen.
- Selten Entwicklung von Therapie-assoziiertes Resistenz (rund 1% genotypische Resistenz nach 48 Wo)

Diskussion

- Aktuelle Studie mit virologischem Versagen ab HIV-1 RNA >50cp/ml (andere Studien oft >200 cp/ml).
- Eine Substitution der RT V106 in Kombination mit 1 oder mehr Mutationen war der häufigste Resistenzmechanismus.
- Analyse der Medikamenten-Resistenz beruht lediglich auf niedrigen Zahlen.