

Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
10 oktober 2008

Uw kenmerk

Datum
1 december 2008

Ons kenmerk
PAK/28112800

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp:
CFH-rapport 08/12: etravirine (Intelence®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 oktober 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over etravirine (Intelence®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH rapport 08/12 en het farmacotherapeutisch rapport, die als bijlagen zijn toegevoegd.

Etravirine (Intelence®) is een geneesmiddel met als presentatievorm een 100 mg tablet. Etravirine is bestemd voor patiënten met hiv-1 infectie die zijn voorbehandeld met een optimale doch falende combinatie van antiretrovirale middelen, inclusief darunavir en ritonavir.

Naar het oordeel van de CFH heeft etravirine bij deze groep patiënten een therapeutische meerwaarde.

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen in principe in aanmerking komen voor plaatsing op bijlage 1B.

In de eerste drie jaar na opname zal het gebruik van etravirine geleidelijk toenemen en resulteren in meerkosten ten laste van het farmaciebudget van naar schatting € 2,1 miljoen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/12

etravirine (Intelence®)

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 24 november
2008**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28095302

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

| | | |
|---|--------|----------------------------------|
| 1 | 1. | Inleiding |
| 1 | 2. | Nieuwe chemische verbinding |
| 1 | 2.a. | etravirine (Intelence®) |
| 1 | 2.a.1. | Voorstel fabrikant |
| 1 | 2.a.2. | Beoordeling opname in het GVS |
| 1 | 2.a.3. | Therapeutische waardebeoordeling |
| 2 | 2.a.4. | Conclusie therapeutische waarde |
| 2 | 2.a.5. | Kostenconsequentieraming |
| 2 | 3. | Conclusie |

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 oktober 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Intelence®

1. Inleiding

In de brief van 10 oktober 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Intelence®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. etravirine (Intelence®)

Samenstelling

Etravirine, 100 mg per tablet

Geregistreerde indicatie

“Intelence, in combinatie met een gebooste proteaseremmer en andere antiretrovirale geneesmiddelen, is aangewezen voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde volwassen patiënten. Deze indicatie is gebaseerd op de analyses na 24 weken in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies bij sterk voorbehandelde patiënten met virusstammen waarin mutaties voorkwamen voor resistentie tegen niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers en tegen proteaseremmers, waarin Intelence werd onderzocht in combinatie met een ‘optimised background regimen’ (OBR) met inbegrip van darunavir/ritonavir.”

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant claimt dat “etravirine een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met hiv-1-infectie die reeds zijn voorbehandeld”.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat anti-retrovirale geneesmiddelen (HIV-remmers), met name vanwege verschillen in bijwerkingen en resistentiepatronen, niet altijd onderling vervangbaar zijn. Deze middelen komen daarom in principe alle in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor een beslissing daarover is een oordeel over de therapeutische waarde gewenst. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.a.3. Therapeutische waarde bepaling

Bij patiënten met een hiv-1-infectie die worden behandeld met optimale antiretrovirale therapie en bij wie desondanks virale resistentie tegen de gebruikte middelen is ontstaan, verlaagt etravirine in klinisch

relevante mate de virusconcentratie en verhoogt het statistisch significant het aantal CD4-cellen. Ook op de uitkomstmaat “nieuwe opportunistische ziekte of overlijden” is etravirine effectiever; het verschil is statistisch significant na een behandelduur van ≥ 48 weken. Bij de patiënten met virologisch falen op de etravirine-behandeling werden bepaalde virusmutaties gezien die doorgaans gepaard gaan met andere mutaties, die samenhangen met resistentie tegen non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (kruisresistentie). In de relatief kortdurende klinische onderzoeken waren er geen ernstige bijwerkingen. Aanvullende gegevens bij langerdurend gebruik op grotere schaal zijn nodig om een goed oordeel te kunnen geven over de bijwerkingen. Gebruik van etravirine is beperkt tot volwassenen. Voorzichtigheid is geboden bij personen met een leeftijd ≥ 65 jaar of met een leveraandoening. Combinatie met tipranavir-ritonavir wordt niet aanbevolen. De toedieningsweg en -frequentie vormen geen belemmering om de therapie lang vol te houden.

2.a.4. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv-infectie heeft etravirine als toevoeging aan een optimale doch falende combinatie van antiretrovirale middelen een therapeutische meerwaarde boven placebo.

2.a.5. Kostenconsequentieraming

Etravirine zou kunnen worden toegevoegd aan een optimale combinatie van retrovirale middelen, wegens aanwezigheid van virusmutaties tegen de gebruikte middelen, bij circa 216 patiënten in 2008, oplopend tot 380 in 2011 (aantallen volgens opgave van de fabrikant).

De aanbevolen dosering van etravirine bedraagt 200 mg 2 maal per dag. De apotheekinkoopprijs van 120 tabletten etravirine van 100 mg (30 dagen) bedraagt € 472,-. Een heel jaar behandelen met etravirine 400 mg per dag kost daarmee circa € 5664,- per patiënt. Indien in 2011 380 patiënten gedurende een heel jaar met etravirine behandeld worden, bedragen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget circa 2,1 miljoen euro.

3. Conclusie

Bij de behandeling van hiv-infectie heeft etravirine (Intelence®) als toevoeging aan een optimale doch falende combinatie van antiretrovirale middelen, inclusief darunavir en ritonavir, een therapeutische meerwaarde.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De plv. secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport etravirine (Intelence®) bij de indicatie hiv-infectie

+

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel etravirine (Intelence®) in tabletvorm. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij patiënten met een hiv-1-infectie die worden behandeld met optimale antiretrovirale therapie en bij wie desondanks virale resistentie tegen de gebruikte middelen is ontstaan, verlaagt etravirine in klinisch relevante mate de virusconcentratie en verhoogt het statistisch significant het aantal CD4-cellen. Ook voor de uitkomstmaat 'nieuwe opportunistische ziekte of overlijden' is etravirine effectiever; het verschil is statistisch significant na een behandelduur van ≥ 48 weken. Bij de patiënten met virologisch falen op de etravirine-behandeling werden bepaalde virusmutaties gezien die doorgaans gepaard gaan met andere mutaties, die samenhangen met resistentie tegen non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (kruisresistentie). In de relatief kortdurende klinische onderzoeken waren er geen ernstige bijwerkingen. Aanvullende gegevens bij langerdurend gebruik op grotere schaal zijn nodig om een goed oordeel te kunnen geven over de bijwerkingen. Gebruik van etravirine is beperkt tot volwassenen. Voorzichtigheid is geboden bij personen met een leeftijd ≥ 65 jaar of met een leveraandoening. Combinatie met tipranavir-ritonavir wordt niet aanbevolen. De toedieningsweg en -frequentie vormen geen belemmering om de therapie lang vol te houden.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv-infectie heeft etravirine als toevoeging aan een optimale doch falende combinatie van antiretrovirale middelen een therapeutische meerwaarde boven placebo.

1. Inleiding

| | |
|--|--|
| <i>Geneesmiddel</i> | Intelence |
| <i>Samenstelling</i> | Etravirine, 100 mg per tablet |
| <i>Geregistreerde indicatie</i> | "Intelence, in combinatie met een gebooste proteaseremmer en andere antiretrovirale geneesmiddelen, is aangewezen voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij met antiretrovirale geneesmiddelen voorbehandelde volwassen patiënten. Deze indicatie is gebaseerd op de analyses na 24 weken in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studies bij sterk voorbehandelde patiënten met virusstammen waarin mutaties voorkwamen voor resistentie tegen niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers en tegen proteaseremmers, waarin Intelence werd onderzocht in combinatie met een 'optimised background regimen' (OBR) met inbegrip van darunavir/ritonavir." |
| <i>Dosering</i> | 200 mg 2 dd |
| <i>Werkingsmechanisme</i> | Etravirine bindt zich aan het virale enzym reverse-transcriptase in de gastheer-T-cel. Hierdoor kan het virus zijn RNA niet omzetten in DNA, hetgeen de virusvermenigvuldiging verhindert. |

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

2. Uitgangspunten beoordeling

2.a. Toepassingsgebied

Ziekte. Op 1 juni 2007 waren in Nederland 13.000 personen geïnfecteerd met hiv-1.¹ Infectie met hiv-1 leidt via afbraak van CD4-T-lymfocyten tot (soms) dodelijke opportunistische infecties en maligniteiten.

Tussen de binding van het virus aan de gastheer-T-cel en de afbraak van deze cel vermenigvuldigt het virus zich. Hiervoor maakt het gebruik van virale enzymen, zoals reverse-transcriptase (voor de omzetting van viraal RNA naar viraal DNA), integrase (voor de insertie van viraal DNA in het genoom van de gastheercel) en protease (voor de omzetting van viraal mRNA naar viraal eiwit). Deze vormen aangrijpingspunten voor behandeling.

Bij de vermenigvuldiging ontstaan mutaties. Hierdoor worden virussen op den duur resistent tegen toegepaste behandeling.

Behandeling. Behandeling met hiv-remmers om de infectie te onderdrukken, is geïndiceerd bij patiënten met symptomatische hiv-infectie, met < 200 CD4-cellen/mm³ of met 200-350 CD4-cellen/mm³ bij een virusconcentratie van > 100.000 kopieën/ml. Behandeling is te overwegen bij 200-350 CD4-cellen/mm³ en een virusconcentratie van < 100.000/ml.²

De behandeling werkt het beste als tegelijk verschillende soorten hiv-remmers worden gegeven, die op verschillende manieren aangrijpen op de levenscyclus van het virus in de CD4-T-cel. Men begint met een combinatie van middelen die reverse-transcriptase remmen of met een combinatie die zowel reverse-transcriptase als protease remt. Er zijn meerdere reverse-transcriptaseremmers en meerdere proteaseremmers. Een gekozen middel wordt vervangen door een ander wanneer het virus er door mutatie niet meer gevoelig voor is of wanneer de patiënt teveel last van bijwerkingen heeft. De patiënt wordt dan behandeld met een combinatie van middelen die men 'geoptimaliseerd' of 'optimaal' noemt en die per patiënt anders is.

Als na verloop van tijd alle beschikbare middelen zijn gebruikt en de patiënt in een vergevorderd ziektestadium is, kan de toegepaste combinatie worden uitgebreid met een recenter geregistreerd middel met een nieuw werkingsmechanisme. Behalve nieuwe remmers van reverse-transcriptase of protease zijn er ook middelen met andere aangrijpingspunten, namelijk enfuvirtide (remt fusie van het virus met de gastheercel), maraviroc (remt de binding van het virus aan de CCR5-receptor op de gastheercel) en raltegravir (remt integrase, waardoor het virale DNA niet kan integreren in het DNA van de humane gastheercel).

Door de flexibele structuur van etravirine (een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer; NNRTI) is het middel ook actief tegen hiv-virussen die resistent zijn tegen andere NNRTI's - in Nederland zijn dat efavirenz en nevirapine. De respons op etravirine vermindert pas na 3 virusmutaties tegen etravirine.

2.b. Keuze vergelijkende behandeling

Etravirine is een behandeloptie wanneer mutaties zijn ontstaan tegen tot dan toe optimale therapie. Er is dus per definitie geen middel om mee te vergelijken, anders dan placebo of beste ondersteunende zorg.

2.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de 1B tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer-reviewed tijdschriften.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd met de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 12 september 2008. De volgende zoekstring werd daarbij gebruikt: 'etravirine OR TMC125 OR intelence'. Gezocht werd naar fase-3-studies. De gevonden publicaties over klinische trials met een behandelduur van ≥ 24 weken waren ook in het dossier aanwezig.³⁻⁵ De fabrikant leverde daarnaast ongepubliceerde documenten over de analyse na ≥ 48 weken behandeling, namelijk een manuscript en een onderzoeksrapport over de werkzaamheid/effectiviteit en de bijwerkingen.⁶⁻⁸

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van etravirine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3.a. Werkzaamheid

De werkzaamheid kan worden beoordeeld op de criteria 'virusconcentratie' en 'aantal CD4-cellen'. Daarvan is de virusconcentratie het belangrijkste, omdat blijvende onderdrukking van virusreproductie het doel van de antiretrovirale behandeling is.

Er zijn gegevens van 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde, nog lopende fase-3-studies, namelijk DUET-1 en -2.^{3,5} De verder identieke studies verschillen alleen in de plaats van onderzoek: DUET-1 in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika, Frankrijk en Thailand, en DUET-2 in Australië, Canada, Europa en de VS.

Inclusiecriteria waren: leeftijd \geq 18 jaar, virusconcentratie $>$ 5000 kopieën/ml, stabiele antiretrovirale therapie gedurende \geq 8 weken, hiv-mutaties die samenhangen met resistentie tegen \geq 1 NNRTI en \geq 3 proteaseremmers. Exclusiecriteria waren opportunistische ziekten (zoals infecties, kaposi sarcoom en hiv-gerelateerde encefalopathie) en hepatitis B en C, behalve als de klinische toestand zo stabiel was dat gedurende de onderzoeksperiode geen systemische behandeling nodig zou zijn. De patiëntkenmerken bij inclusie staan vermeld in tabel 1. Er waren geen verschillen tussen de behandel- en placebogroepen.

tabel 1. Kenmerken van patiënten met hiv-infectie in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (DUET-1 en -2) naar behandeling met etravirine 200 mg 2 dd, bij geoptimaliseerde achtergrondtherapie^{3,5}

| kenmerk | DUET-1 (n = 612) | DUET-2 (n = 591) | DUET-1 en -2 | |
|---|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| | | | etravirine (n = 599) | placebo (n = 604) |
| man-vrouwratio | 86:14 | 93:7 | 90:10 | 89:11 |
| mediane waarden (uitersten): | | | | |
| leeftijd in jaren | 45 (18-72) | 46 (20-77) | 46 (18-77) | 45 (18-72) |
| aantal CD4-cellen/mm ³ | 106 (1-789) | 105 (0-912) | 99 (1-789) | 109 (0-912) |
| virusconcentratie in log ₁₀ kopieën/ml | 4,9 (2-7) | 4,8 (2-7) | 4,8 (3-7) | 4,8 (2-7) |
| % patiënten: | | | | |
| aids: CDC-categorie C | 62 | 55 | 58 | 59 |
| hepatitis B of C | 12 | 13 | 12 | 11 |
| \geq 2 NNRTI-mutaties | 67 | 65 | 66 | 66 |
| \geq 3 PI-mutaties | 97 | 95 | 96 | 96 |

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer; PI = proteaseremmer.

De behandeling bestond uit geoptimaliseerde achtergrondtherapie inclusief de proteaseremmers darunavir 600 mg 2 dd en ritonavir 100 mg 2 dd ('gebooste proteaseremmer'), en daarbij etravirine of placebo.

De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een virusconcentratie onder de detectielimiet van 50 kopieën/ml. Deze moest in de eerste 24 behandelweken zijn vastgesteld bij 2 achtereenvolgende metingen.

De statistische analyse vond plaats op basis van 'intention-to-treat'. Het aantal patiënten dat van het protocol afweek, is niet vermeld in de artikelen of de EPAR.

De uitval vóór de 24e week was in de DUET-1-studie 17% in de etravirinegroep en 25% in de placebogroep, vooral als gevolg van onvoldoende virologische respons (resp. 6 en 9%) of bijwerkingen (resp. 6 en 6%). De uitval voor de 24e week was in de DUET-2-studie 14% in de etravirinegroep en 18% in de placebogroep, vooral als gevolg van onvoldoende virologische respons (resp. 8 en 17%) of bijwerkingen (resp. 7 en 4%).

Onderzoeksresultaten. Na een behandelduur van \geq 24 weken was bij statistisch significant meer patiënten in de etravirinegroep een onvindbare virusconcentratie vastgesteld dan in de placebogroep (tabel 2). Etravirine was daarmee werkzaam bij virusresistenties tegen andere NNRTI's. Andersom werd wel kruisresistentie gezien: bij de patiënten met virologisch falen op de etravirine-behandeling werden bepaalde virusmutaties gezien die doorgaans gepaard gaan met andere mutaties, die samenhangen met resistentie tegen NNRTI's.

Uit een subgroepanalyse die werd gedaan vanwege een gevonden statistische interactie tussen enfuvirtide-gebruik en behandeluitkomst, bleek dat de resultaten statistisch significant gunstiger

waren voor patiënten die enfuvirtide opnieuw gebruikten of niet gebruikten, dan voor patiënten die enfuvirtide voor het eerst gebruikten. De betekenis hiervan is vooralsnog onbekend.

tabel 2. Uitkomsten bij patiënten met hiv-infectie na behandeling met etravirine 200 mg 2 dd of placebo, bij geoptimaliseerde antiretrovirale therapie, gedurende ≥ 24 weken^{*3-5}

| uitkomstmaat | DUET-1 | | DUET-2 | | DUET-1 en -2 | |
|--|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | etravirine (n = 304) | placebo (n = 308) | etravirine (n = 295) | placebo (n = 296) | etravirine (n = 599) | placebo (n = 604) |
| % patiënten met < 50 kopieën/ml | 56 | 39 | 62 | 44 | 59 | 41 |
| % patiënten met < 400 kopieën/ml | 74 | 51 | 75 | 54 | 74 | 53 |
| gemiddelde afname van virusconcentratie in log ₁₀ kopieën/ml (SD) | 2,41 (1,28) | 1,70 (1,49) | 2,34 (1,31) | 1,68 (1,40) | 2,27 (0,05) | 1,69 (0,06) |
| gemiddelde toename in aantal CD4-cellen/mm ³ (SD) | 89 (94) | 64 (91) | 78 | 66 | 84 (4) | 65 (4) |

*P < 0,05 voor de verschillen tussen de etravirine- en de placebogroepen, behalve voor gemiddelde toename in aantal CD4-cellen in DUET-2.

Het behandeldeffect was ook aanwezig na een behandelduur van ≥ 48 weken (tabel 3).

tabel 3. Uitkomsten bij patiënten met hiv-infectie na behandeling met etravirine 200 mg 2 dd of placebo, bij geoptimaliseerde antiretrovirale therapie, gedurende ≥ 48 weken^{*6-8}

| uitkomstmaat | etravirine (n = 599) | placebo (n = 604) |
|--|-------------------------|----------------------|
| % patiënten met < 50 kopieën/ml | 61 | 40 |
| % patiënten met < 400 kopieën/ml | 72 | 47 |
| gemiddelde afname van virusconcentratie in log ₁₀ kopieën/ml (SD) | 2,25 (0,06) | 1,49 (0,06) |
| gemiddelde toename in aantal CD4-cellen/mm ³ (SD) | 98 (5) | 73 (5) |

*P < 0,05 voor de verschillen tussen de etravirine- en de placebogroepen.

Discussie

Etravirine werkte beter dan placebo op zowel de klinisch relevante uitkomstmaat 'virusconcentratie < 50 kopieën/ml' als op het aantal CD4-cellen (zie tabel 2). Na 48 weken behandeling was er ook een verschil in klinische uitkomsten (zie tabel 3).

Er is geen verklaring voor de verschillende uitkomsten tussen de subgroepen die verschilden in enfuvirtide-gebruik. Ook onbekend is de werkzaamheid van etravirine met een andere gebooste proteaseremmer dan de combinatie darunavir-ritonavir, die in het onderzoek is gebruikt. Om kruisresistentie te vermijden, wordt na virologisch falen van een behandeling met etravirine een behandeling met een andere NNRTI niet aanbevolen.⁹

Conclusie

Bij patiënten met een optimale combinatie van antiretrovirale middelen en met hiv-mutaties die samenhangen met resistentie tegen deze middelen, verlaagt etravirine in klinisch relevante mate de virusconcentratie en verhoogt het statistisch significant het aantal CD4-cellen. Er kan kruisresistentie ontstaan tegen andere NNRTI's.

3.b. Effectiviteit

In de DUET-1-studie waren de percentages patiënten die een nieuwe opportunistische ziekte kregen of overleden in de etravirine- en de placebogroep respectievelijk 3 en 7 (p = 0,16) en in de DUET-2-studie waren ze 5 en 7 (p = 0,86).³⁻⁵ Na 48 weken waren de percentages 6 en 10 (p = 0,04).⁶⁻⁹

Conclusie

Etravirine was effectiever dan placebo; het verschil was niet statistisch significant na een behandelduur van ≥ 24 weken, maar wel na ≥ 48 weken.

3.c. Bijwerkingen

Gegevens over bijwerkingen zijn afkomstig uit de genoemde gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studies, DUET-1 en -2.³⁻⁵ Ze omvatten 1203 patiënten van wie 599 behandeld werden met etravirine 200 mg 2 dd. Naast de onderzoeksmedicatie kregen de patiënten geoptimaliseerde behandeling met andere antiretrovirale middelen. De patiënten in de etravirine-onderzoeksgroepen gebruikten het middel gedurende gemiddeld 30 weken.

De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$ in de etravirine-arm) die zich voordeden, waren: huiduitslag (17% in de etravirine-arm versus 9% in de placebo-arm), diarree (15 versus 20%) en misselijkheid (14 versus 11%).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) waren dezelfde: huiduitslag (10% in de etravirine-arm versus 4% in de placebo-arm), diarree (7 versus 11%) en misselijkheid (5 versus 5%). Het aantal stopzettingen van de studie wegens bijwerkingen was 6% bij de patiënten behandeld met etravirine en 5% bij de patiënten behandeld met placebo. De frequentste bijwerking die oorzaak was van het stopzetten van de behandeling was huiduitslag (2% in de etravirine-arm versus 0% in de placebo-arm).

De huiduitslag was meestal licht tot matig ernstig, doorgaans maculair tot maculopapulair of erythemateus, deed zich meestal in de tweede week van de behandeling voor, en was zeldzaam na week 4. De huiduitslag bleef meestal beperkt en verdween bij verdere behandeling doorgaans binnen 1 tot 2 weken.

In beide DUET-studies hielden de overlijdens in de etravirinegroep geen verband met de onderzoeksmedicatie,^{3,4} maar met progressie van de hiv-1-ziekte.

De gegevens over 48 weken behandeling lieten hetzelfde beeld zien als dat over de eerste 24 weken. In alle IIb- en III-studies werden 1223 hiv-1-geïnfecteerde patiënten behandeld met etravirine. Van hen gebruikten 800 het middel gedurende ≥ 48 weken.

Discussie

De registratiehouder zet een farmacovigilantiesysteem en een risicomanagementsysteem op. Hierin wordt specifiek gekeken naar (de incidentie van) hepatotoxiciteit, pancreatitis, hyperlipidemie en afwijkingen van de coronairarteriën.

Conclusie

Etravirine leidde in de klinische onderzoeken niet tot ernstige bijwerkingen. Aanvullende gegevens bij langerdurend gebruik op grotere schaal zijn nodig om een goed oordeel te kunnen geven over de bijwerkingen.

3.d. Ervaring

Etravirine is alleen in onderzoeksverband gebruikt. De EPAR (juni 2008) vermeldt dat in fase-2b- en -3-studies 861 patiënten met het middel waren behandeld gedurende ≥ 24 weken en 279 gedurende ≥ 48 weken. In de fase-3-(DUET-)studies waren 548 patiënten met het middel behandeld gedurende ≥ 24 weken. De mediane behandelduur was 30 weken. Het aantal patiëntjaren was 358.

Conclusie

Met etravirine is beperkte ervaring opgedaan.

3.e. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid van antiretrovirale middelen zijn vooral de contra-indicaties (orgaanfunctiestoornissen), het interactieprofiel en het gebruik bij kinderen, ouderen en zwangere vrouwen.

Contra-indicaties. Bij matige leverinsufficiëntie wordt voorzichtigheid geadviseerd en bij ernstige leverinsufficiëntie wordt etravirine niet aanbevolen. De redenen daarvoor zijn dat het middel voornamelijk omgezet en geëlimineerd wordt door de lever, dat het in sterke mate aan plasma-eiwitten is gebonden en dat de farmacokinetische eigenschappen van etravirine niet zijn onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij lichte-matige leverinsufficiëntie en bij nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een co-infectie met het hepatitis B- of C-virus dient voorzichtigheid in acht te worden genomen vanwege de beperkte gegevens.

Interactieprofiel. Etravirine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19, gevolgd door glucuronidatie door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UDPGT). Het is een zwakke inductor van CYP3A4 en een zwakke remmer van CYP2C9 en CYP2C19.

Het wordt niet aanbevolen om etravirine met de combinatie tipranavir-ritonavir te gebruiken, vanwege een farmacokinetische interactie die de virologische respons op etravirine aanzienlijk kan belemmeren.

Theoretische interacties die reden zijn om gelijktijdige toediening af te raden of dosisaanpassing aan te raden, doen zich voor met de volgende middelen: andere NNRTI's (efavirenz, nevirapine), proteaseremmers (nelfinavir, indinavir, fosamprenavir-ritonavir), entry-remmers (maraviroc), anti-arrhythmica, anticonvulsiva, anti-mycobacteriële middelen, diazepam, dexamethason, sint-janskruid, statinen, immunosuppressiva (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus) en fosfodiësteraseremmers.

Gebruik bij kinderen. Etravirine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen wegens onvoldoende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid.

Gebruik bij ouderen. Bij patiënten ≥ 65 jaar moet voorzichtigheid in acht worden genomen [de 1B-tekst specificeert dit verder niet], omdat er slechts beperkte gegevens zijn over het gebruik bij hen. In de fase III-studies werden 6 patiënten van ≥ 65 jaar en 53 patiënten in de leeftijd van 56-64 jaar behandeld. De aard en de incidentie van bijwerkingen bij patiënten > 55 jaar waren vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.

Gebruik bij zwangerschap. Bij zwangerschap dient het middel alleen te worden gebruikt wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's. Er zijn geen onderzoeken met etravirine bij zwangere vrouwen. In dierexperimenten bleken geen schadelijke effecten voor de pre- en postnatale ontwikkeling van de vrucht of voor de zwangerschap en de bevalling. Een hiv-geïnfecteerde moeder mag geen borstvoeding geven omdat zij daarbij het virus kan overdragen op haar kind. Dit geldt ook tijdens antiretrovirale behandeling. Daarbij is het niet bekend of etravirine in de menselijke moedermelk wordt uitgescheiden.

Virusresistentie. Het middel is toe te passen bij patiënten met virusresistentie tegen NNRTI's. Een verminderde virologische respons op etravirine werd waargenomen bij virusstammen waarin ≥ 3 van de volgende mutaties voorkwamen: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V en G190A/S.

Conclusie

Gebruik van etravirine is beperkt tot volwassenen. Voorzichtigheid is geboden bij personen met een leeftijd ≥ 65 jaar of met een leveraandoening. Combinatie met tipranavir-ritonavir wordt niet aanbevolen.

3.f. Gebruiksgemak

De aanbevolen dosis etravirine is 200 mg (2 tabletten) 2 dd, in te nemen na een maaltijd. Wanneer een patiënt de tabletten niet in hun geheel kan doorslikken, kunnen ze worden opgelost in een glas water.

Conclusie

De toedieningsweg en -frequentie vormen geen belemmering om de therapie lang vol te houden.

4. Overige overwegingen

4.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs (excl. BTW) van etravirine is € 472,- per 120 tabletten. Aangezien etravirine in 4 tabletten per dag wordt ingenomen, zijn dit ook de kosten per maand.

4.b. Bijzonderheden

Etravirine is geregistreerd onder zogenaamde 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullende gegevens over de baten en de risico's van dit geneesmiddel worden afgewacht. De CHMP zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel elk jaar beoordelen en zonodig zal de SPC worden aangepast.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van etravirine

5.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat etravirine een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten met hiv-1-infectie die reeds zijn voorbehandeld.

5.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij patiënten met hiv-1-infectie, een optimale combinatie van antiretrovirale middelen, en hiv-mutaties die samenhangen met resistentie tegen deze middelen, heeft etravirine een therapeutische meerwaarde.

6. CFH-advies

6.a. Achtergrond

NNRTI's nemen een centrale plaats in bij de behandeling van patiënten met een hiv 1-infectie. Een probleem bij de behandeling is dat virusstammen snel resistent worden. Dit wordt onvoldoende voorkomen door de middelen te combineren, af te wisselen en/of de dosis te verhogen. Een NNRTI dat actief is tegen hiv-virussen die resistent zijn tegen andere NNRTI's, zou een verdere verbetering van de behandeling betekenen.

6.b. CFH Advies

Etravirine is een extra optie voor patiënten met hiv-1-infectie die zijn voorbehandeld met een optimale doch falende combinatie van antiretrovirale middelen.

7. Literatuur

- 1 Sighem A van. Baseline characteristics of the ATHENA population and trends over time. In: Gras L, Sighem A van, Smit C, et al. Wetenschappelijk rapport 2007. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2007.
- 2 CBO-richtlijn Antiretrovirale behandeling. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren; 2007.
- 3 Valdez Madruga J, Cahn P, Grinsztejn B, et al., on behalf of the DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370(9581):29-38.
- 4 Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al., on behalf of the DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370(9581):39-48.
- 5 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-en6.pdf.
- 6 Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Long-term efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients: week 48 pooled analysis of the DUET-1 and DUET-2 randomised trials. [submitted.]
- 7 Woodfall B, De Smedt G, Peeters M, et al. Week 48 pooled DUET efficacy report. Mechelen, België: Tibotec, divisie van Janssen-Cilag; 2008.
- 8 Module 2.7. Summary of clinical safety. Mechelen, België: Tibotec, divisie van Janssen-Cilag; 2008.
- 9 www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-PI-nl.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 november 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13/D/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.