

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van
12 maart 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2919252

Datum
12 mei 2009

Ons kenmerk
PAK/29047182

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
Uitbreiding indicatie darunavir (Prezista®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 maart 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren op de uitbreiding van de 1B vergoedingsstatus van darunavir (Prezista®) met de indicatie "HIV-1 patiënten die niet eerder behandeld zijn". De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in een beknopt farmacotherapeutisch rapport (nr. 29021733) dat als bijlage is toegevoegd. Volgens dit rapport heeft darunavir in combinatie met ritonavir bij de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde HIV-infectie therapeutische gelijkwaardigheid aan lopinavir-ritonavir.

Wij adviseren u dan ook om de indicatie "HIV-1 patiënten die niet eerder behandeld zijn" aan de vergoedingsstatus van darunavir toe te voegen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport darunavir (Prezista®) bij de indicatie 'HIV-infectie, niet eerder behandeld'

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beknopt farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel darunavir (Prezista®) als tablet van 400 mg.

Dit middel staat als tablet van 300 mg al op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de indicatie "hiv-1-infectie bij voorbehandelde volwassen patiënten, inclusief sterk voorbehandelde patiënten". De huidige aanvraag betreft een uitbreiding van de indicatie met "hiv-1-infectie bij volwassenen die nooit eerder zijn behandeld met antiretrovirale therapie".

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met lopinavir. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid. Bij volwassen patiënten met hiv-infectie die voor het eerst met antiretrovirale middelen werden behandeld, is darunavir-ritonavir niet minder werkzaam dan lopinavir-ritonavir in het verlagen van de virusconcentratie.

Bijwerkingen. De bijwerkingen van darunavir-ritonavir zijn niet ernstiger dan die van lopinavir-ritonavir.

Eindconclusie therapeutische waarde

In de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandelde HIV-infectie is darunavir in combinatie met ritonavir therapeutisch gelijkwaardig aan lopinavir-ritonavir.

2. Inleiding

Geneesmiddel	darunavir
Samenstelling	filmomhulde tablet, 400 mg
Geregistreerde indicatie	"Prezista 400 mg, samen toegediend met een lage dosis ritonavir, is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, aangewezen voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen die nooit eerder zijn behandeld met antiretrovirale therapie (ART)."
Dosering	darunavir 800 mg 1 dd, in te nemen met ritonavir 100 mg en voedsel
Werkingsmechanisme	Darunavir remt het hiv-1-protease en verhindert daarmee de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels. Ritonavir verhoogt via remming van CYP3A4 de plasmaspiegel van darunavir. Bij gelijktijdige inname van darunavir en ritonavir is de biologische beschikbaarheid van darunavir 82%, te vergelijken met 37% bij inname zonder ritonavir. Gelijktijdig ingenomen is er dan ook synergistische antivirale activiteit.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Naar schatting zijn er in Nederland 16.400 mensen geïnfecteerd met hiv.¹

Ziekte. 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 gastheer-cel) 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 (tabel 1).

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. 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.

Tabel 1. HIV-remmers, ingedeeld naar indicatiegebied en werkingsmechanisme

<i>indicaties</i>	<i>geneesmiddelgroepen</i>			
	<i>NRTI's</i>	<i>NNRTI's</i>	<i>proteaseremmers</i>	<i>divers/overig</i>
hiv-infectie, niet of wel eerder behandeld	abacavir didanosine emtricitabine lamivudine stavudine tenofovir zidovudine	efavirenz nevirapine	darunavir fosamprenavir indinavir lopinavir nelfinavir ritonavir saquinavir	<i>combinatiepreparaten*</i>
hiv-infectie, eerder behandeld		etravirine	atazanavir tipranavir	<i>fusieremmers:</i> enfuvirtide <i>integraseremmers:</i> raltegravir
infectie met alleen CCR5-troop hiv-1				<i>coreceptorantagonisten:</i> maraviroc

NRTI = nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmer; NNRTI = non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer.

*Combinatiepreparaten: abacavir-lamivudine; abacavir-lamivudine-zidovudine; efavirenz-emtricitabine-tenofovir; emtricitabine-tenofovir; lamivudine-zidovudine; lopinavir-ritonavir.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de keuze van een proteaseremmer bij volwassen patiënten met hiv-infectie die niet eerder met antiretrovirale middelen werden behandeld, wordt in Nederland aanbevolen: fosamprenavir, lopinavir of saquinavir (de volgorde is alfabetisch en geeft geen voorkeur aan), in combinatie met ritonavir.²

Daarnaast is er een voorkeur voor combinatiepreparaten, om daarmee het aantal in te nemen tabletten te verminderen teneinde de therapietrouw te bevorderen.²

Omdat er een combinatiepreparaat beschikbaar is met lopinavir en ritonavir, is in dit rapport darunavir in combinatie met ritonavir vergeleken met lopinavir-ritonavir.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline op 6 maart 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'darunavir OR prezista OR TMC114 OR TMC-114' AND 'treatment-naive'. Limits: only items with abstracts, Humans, Randomized Controlled Trial. Er werden geen studies gevonden die niet in het dossier zijn opgenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van darunavir is beoordeeld op de criteria werkzaamheid en bijwerkingen.

4.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 is 1 gerandomiseerde, open-label, multicenter, nog lopende fase-3-studie met darunavir-ritonavir onder patiënten met hiv-infectie die niet eerder waren behandeld, waarvan de resultaten na 48 weken behandeling zijn gepubliceerd.³

Patiënten. Inclusiecriteria waren: leeftijd \geq 18 jaar en een virusconcentratie $>$ 5000 kopieën/ml. Exclusiecriteria waren: klinisch relevante aandoeningen en verminderde lever- of nierfunctie. De patiëntkenmerken bij inclusie staan vermeld in tabel 2. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de behandel- en de controlegroep.

Tabel 2. Kenmerken van patiënten met HIV-infectie in een gerandomiseerde studie naar behandeling met darunavir-ritonavir 800 mg-100 mg/dag of lopinavir-ritonavir 800 mg-200 mg/dag, bij gebruik van tenofovir en emtricitabine³

kenmerk	darunavir (n = 343)	lopinavir (n = 346)
man-vrouwratio	70:30	70:30
gemiddelde leeftijd in jaren	35,5	35,3
gemiddelde ziekteduur in jaren (SD)	2,4 (3,6)	2,5 (3,6)
mediane aantal CD4-cellen/mm ³ (uitersten)	228 (4-750)	218 (2-714)
gemiddelde virusconcentratie in log ₁₀ kopieën/ml (SD)	4,9 (0,6)	4,8 (0,6)
percentage patiënten met CDC-klasse		
A	66	63
B	27	27
C	8	10

Interventie en controle. De behandeling bestond uit darunavir-ritonavir 800 mg-100 mg 1 dd of lopinavir-ritonavir 800 mg-200 mg 1 dd of 400 mg-100 mg 2 dd. Alle patiënten gebruikten daarbij tenofovir 300 mg 1 dd en emtricitabine 200 mg 1 dd.

Uitkomstmaten en statistische analyse. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten met een virusconcentratie $<$ 50 kopieën/ml na 48 weken behandeling. Statistische analyse vond plaats op de gegevens van de patiënten die volgens het onderzoeksprotocol waren behandeld. Er werd getoetst op non-inferiority van darunavir ten opzichte van lopinavir. Indien non-inferiority werd gevonden, werd ook getoetst op superioriteit met de gegevens van alle gerandomiseerde patiënten ('intention-to-treat'). Er waren 3 patiënten in de darunavirgroep niet volgens protocol behandeld.

Onderzoeksresultaten. Darunavir bleek niet inferieur aan lopinavir: na 48 weken had 84 versus 78% van de patiënten $<$ 50 kopieën/ml ($p < 0,001$); het verschil deed zich vooral voor in de vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten die bij inclusie \geq 100.000 kopieën/ml hadden (79 versus 67%; $p < 0,05$). Superioriteit kon niet worden aangetoond. Ook was er geen statistisch significant

verschil tussen de onderzoeksgroepen in toename van het aantal CD4-cellen (137 versus 141 cellen/mm³).

Virologisch falen (> 50 kopieën/ml op een willekeurig moment in de behandeling) deed zich voor bij 10 versus 14% van de patiënten. Hierbij deed zich geen virusmutatie door die zou leiden tot proteaseremmer-resistentie.

Discussie

Er zijn geen gegevens over de frequentie van opportunistische infecties en over de lengte van de overlevingstijd.

Verder hebben de uitkomsten van de studie, net als die van andere studies naar hiv-remmers, een beperkte geldigheid voor de algemene dagelijkse praktijk. Het is namelijk niet goed mogelijk de verschillende componenten van een HAART-combinatie los van elkaar te beoordelen op bijvoorbeeld antivirale activiteit en herstel van immuniteit. Bovendien omvatten de studies vaak een beperkt aantal of geen vrouwen, patiënten met co-infecties (hepatitis B of C) en intraveneuze druggebruikers.²

Conclusie

Bij volwassen patiënten met hiv-infectie die voor het eerst met antiretrovirale middelen werden behandeld, was darunavir-ritonavir niet minder werkzaam dan lopinavir-ritonavir in het verminderen van de virusconcentratie.

4.b. Bijwerkingen

De beoordeling van de veiligheid bij volwassen patiënten die niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen waren behandeld, is gebaseerd op de veiligheidsgegevens uit de genoemde fase-3-studie (tabel 3).⁴

Tabel 3. Bijwerkingen bij patiënten met HIV-infectie in een gerandomiseerde studie naar behandeling met darunavir-ritonavir 800 mg-100 mg/dag of lopinavir-ritonavir 800 mg-200 mg/dag, bij gebruik van tenofovir en emtricitabine³

	<i>darunavir</i> (n = 343)	<i>lopinavir</i> (n = 346)
gemiddelde behandelduur in weken	55	53
percentage patiënten met		
≥ 1 bijwerking	90	95
≥ 1 ernstige bijwerking	7	12
≥ 1 bijwerking graad 3 of 4	19	22
≥ 1 bijwerking die leidde tot beëindiging van gebruik	3*	7
≥ 1 ernstige bijwerking die leidde tot beëindiging van gebruik	< 1	2
een bijwerking graad 2-4, die mogelijk gerelateerd was aan de behandeling, gemeld was bij ≥ 2% van de patiënten en waarvan de frequentie statistisch significant verschilde tussen de behandelgroepen		
diarree	4*	10
hypertriglyceridemie	3*	11
verhoogde totaalcholesterolconcentratie	13*	23

*P < 0,05 voor het verschil tussen de behandelgroepen.

Er overleed 1 patiënt in de darunavirgroep en er overleden 3 patiënten in de lopinavirgroep. Bij geen van hen was er een verband tussen het overlijden en de behandeling.

Bij de patiënten in de darunavirgroep werden de volgende bijwerkingen van tenminste matige intensiteit waargenomen bij > 1 patiënt:

- vaak (1 tot 10%): hoofdpijn, diarree, misselijkheid; hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gestegen alanineaminotransferase;
- soms (0,1 tot 1%): braken, buikpijn, huiduitslag (inclusief maculopapulaire huiduitslag), allergische dermatitis, pruritus; hyperlipidemie, gestegen aspartaataminotransferase.⁴

Conclusie

De bijwerkingen van darunavir-ritonavir zijn niet ernstiger dan die van lopinavir-ritonavir.

5. Door de fabrikant aangegeven waarde van darunavir

5.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt dat darunavir een therapeutische meerwaarde heeft bij hiv-1-patiënten die niet eerder zijn behandeld. De fabrikant stelt dat “de werkzaamheid van darunavir-ritonavir bij niet eerder behandelde hiv-1-patiënten vergelijkbaar [is] met die van de standaardbehandeling lopinavir-ritonavir op 48 weken en superieur op 96 weken. Darunavir-ritonavir bleek bovendien een goed verdragen therapie (minder bijwerkingen ten opzichte van lopinavir-ritonavir).”

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

De CFH laat de ongepubliceerde resultaten op 96 weken buiten beschouwing. De werkzaamheid van darunavir op 48 weken was, in de enige gepubliceerde studie, inderdaad vergelijkbaar met die van de standaardtherapie. De verschillen in bijwerkingen zijn te klein om te concluderen tot therapeutische meerwaarde.

Omdat darunavir al op bijlage 1B staat en het hier gaat om een uitbreiding van de indicatie, is er geen nieuw CFH-rapport gemaakt.

6. CFH-advies

Patiënten die voor het eerst worden behandeld voor een hiv-infectie, krijgen een combinatiebehandeling van verschillende antivirale middelen ('highly active antiretroviral therapy'; HAART), bijvoorbeeld 2 nucleoside 'reverse' transcriptaseremmers (NRTI's) met een proteaseremmer en ritonavir, of 2 NRTI's met 1 non-nucleoside 'reverse' transcriptaseremmer (NNRTI). 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. Darunavir is een proteaseremmer. Het middel kan worden ingezet bij patiënten met hiv-infectie die al dan niet eerder met antiretrovirale middelen werden behandeld.

7. Literatuur

- 1 www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/Hivinfectie/index.jsp.
- 2 CBO-richtlijn Antiretrovirale behandeling. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren; 2007.
- 3 Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-97.
- 4 1B-tekst van darunavir.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 april 2009

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