

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

Uw brief van
10 januari 2012

Uw kenmerk
Farm-

Datum
12 april 2012

Ons kenmerk
ZA/2012049420

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 12/11: rilpivirine (Edurant®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 januari heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot rilpivirine (Edurant®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 12/11 dat als bijlage is toegevoegd.

Rilpivirine(hydrochloride) is beschikbaar in de vorm van 25 mg, filmomhulde tabletten, die éénmaal daags moeten worden ingenomen.

De indicatie voor dit product luidt letterlijk:

“samen toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen: de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij antiretroviraaltherapie-naïeve (ART-naïeve) volwassen patiënten met een viral load \leq 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml.”

Bij de behandeling van therapienaïeve, volwassen patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie \leq 100.000 kopieën/ml heeft de combinatie rilpivirine-emtricitabine-tenofovir een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofovir.

De jaarlijkse kosten van rilpivirine worden 3 jaar na invoering in het GVS geschat op € 460.000. Deze kosten zijn gelijk aan de besparingen op efavirenz. Opname in het GVS gaat daarom niet gepaard met meerkosten

Off-label gebruik van rilpivirine is onwaarschijnlijk. De gevolgen van het optreden van mogelijke resistentie zijn niet meegenomen in bovenstaande berekening.

Het geneesmiddel heeft een gelijke therapeutische waarde als efavirenz. Conform het reeds jaren van kracht zijnde beleid van uw ministerie, wordt rilpivirine niet onderling vervangbaar geacht met andere antiretrovirale geneesmiddelen.

Wij adviseren u daarom om rilpivirine (Edurant®) te plaatsen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 12/11 rilpivirine (Edurant®)

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 maart 2012

Uitgave

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

Volgnummer

2012021871

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 88 92

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Rilpivirine (Edurant®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.4. Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.5. Kostenconsequentieraming
3	2.a.6. Conclusie kostenconsequentieraming
3	3. Conclusie

1. Inleiding

In de brief van 10 januari 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Edurant®.

2. Rilpivirine (Edurant®)

Samenstelling rilpivirine(hydrochloride) 25 mg

Geregistreerde indicatie “samen toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen: de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij antiretroviraletherapie-naïeve (ART-naïeve) volwassen patiënten met een viral load \leq 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml.”

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

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 waardebeoordeling

- Bij volwassenen, niet eerder behandelde patiënten met een hiv-infectie en een virusconcentratie \leq 100.000 kopieën/ml leidt het gebruik van rilpivirine niet vaker tot een virologische respons dan het gebruik van efavirenz, beide in combinatie met emtricitabine en tenofovir. De betrouwbaarheid van de onderliggende subgroepanalyse is onzeker. Niet bekend zijn de uitkomsten op het CD4-celaantal of op hiv-gerelateerde infecties. Bij virologisch falen van de rilpivirine-combinatie ontstaat vaker kruisresistentie tegen NRTI's dan bij virologisch falen van de efavirenz-combinatie.
- Het gebruik van rilpivirine geeft minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan het gebruik van efavirenz.
- De ervaring met rilpivirine is beperkt en die met efavirenz ruim.
- Rilpivirine is beperkter toepasbaar dan efavirenz, omdat rilpivirine niet is geregistreerd voor kinderen en ook niet voor volwassenen die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld of die een virusconcentratie $>$ 100.000 kopieën/ml hebben.
- Het gebruiksgemak van rilpivirine en efavirenz is gelijk.

2.a.4. Conclusie therapeutische waarde

In de behandeling van therapie-naïeve, volwassen patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml heeft de combinatie rilpivirine-emtricitabine-tenofovir een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofovir.

2.a.5. Kostenconsequentieraming

- In deze kostenconsequentieraming worden de (meer)kosten geschat ten laste van het farmaciebudget na 3 jaar die ontstaan bij opname van rilpivirine (Edurant®) op bijlage 1B van het GVS.
- In 2010 waren er 1750 unieke gebruikers van efavirenz, een vergelijkbaar product als rilpivirine (www.gipdatabank.nl). Het aantal nieuwe gebruikers van hiv-middelen is ongeveer een tiende van het totale aantal gebruikers (www.hiv-monitoring.nl; hiv-monitor 2009, tabel 2.2). Het aantal nieuwe gebruikers van het monopreparaat efavirenz was daarmee in 2010 ongeveer 175.
- Rilpivirine heeft een beperktere geregistreerde indicatie dan efavirenz. Het is immers niet geregistreerd voor gebruik door kinderen, volwassen patiënten die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld en volwassen patiënten met een virusconcentratie > 100.000 kopieën/ml. Vanwege deze beperktere indicatie komen circa $50\% \times 175 = 90$ patiënten in aanmerking voor rilpivirine-monopreparaat. Rekening houdend met een geschatte incidentiestijging van 8% zal dit aantal in het 2^e jaar 97 en in het 3^e jaar 105 zijn. Cumulatief komt dit uit op ongeveer 270 patiënten in 3 jaar. Rekening houdend met een marktpenetratie van 50%, zouden 135 patiënten met rilpivirine behandeld worden.
- De aanbevolen dosering van rilpivirine is 1 tablet 1 x daags. Gebruik is levenslang. De apotheek-inkoopprijs voor een doos van 30 tabletten is € 280,32. Ook de kosten voor efavirenz bedragen bij de aanbevolen dosering € 280,32 per 30 dagen. De kosten van rilpivirine worden 3 jaar na invoering in het GVS geschat op € 460.000. Deze kosten zijn gelijk aan de besparingen op efavirenz.
- Off-labelgebruik van rilpivirine is onwaarschijnlijk.
- Gevolgen van het optreden van resistentie zijn niet meegenomen in bovenstaande berekening.

2.a.6. Conclusie kostenconsequentieraming

Ongeacht het werkelijke aantal patiënten dat behandeld gaat worden met rilpivirine of efavirenz als monopreparaat, en ongeacht de marktpenetratie van rilpivirine ten opzichte van efavirenz, zal opname van rilpivirine op lijst 1B van het GVS budgetneutraal zijn.

2012021871

3. Conclusie

DEFINITIEF
2012021871

Rilpivirine is niet onderling vervangbaar met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Edurant® komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Het geneesmiddel heeft een gelijke therapeutische waarde als efavirenz. Opname in het GVS gaat niet gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens



dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport rilpivirine (Edurant®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'

Geneesmiddel. Rilpivirine(hydrochloride) 25 mg, filmomhulde tablet.

Geregistreerde indicatie. "samen toegediend met andere antiretrovirale geneesmiddelen: de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij antiretroviraletherapie-naïeve (ART-naïeve) volwassen patiënten met een viral load ≤ 100.000 hiv-1 RNA kopieën/ml."

Dosering. 1 tablet 1 dd.

Werkingsmechanisme. Rilpivirine remt de activiteit van reverse-transcriptase, het hiv-enzym dat viraal RNA omzet naar viraal DNA. Hiermee onderbreekt het middel de virusreproductie.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij volwassen, niet eerder behandelde patiënten met een hiv-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml leidt het gebruik van rilpivirine niet vaker tot een virologische respons dan het gebruik van efavirenz, beide in combinatie met emtricitabine en tenofovir. De betrouwbaarheid van de onderliggende subgroepanalyse is onzeker. Niet bekend zijn de uitkomsten op het CD4-celaantal of op hiv-gerelateerde infecties. Bij virologisch falen van de rilpivirine-combinatie ontstaat vaker kruisresistentie tegen NRTI's dan bij virologisch falen van de efavirenz-combinatie.

Ongunstige effecten. Het gebruik van rilpivirine geeft minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan het gebruik van efavirenz.

Ervaring. De ervaring met rilpivirine is beperkt en die met efavirenz ruim.

Toepasbaarheid. Rilpivirine is beperkter toepasbaar dan efavirenz, omdat rilpivirine niet is geregistreerd voor kinderen en ook niet voor volwassenen die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld of die een virusconcentratie > 100.000 kopieën/ml hebben.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van rilpivirine en efavirenz is gelijk.

Eindconclusie. In de behandeling van therapie-naïeve, volwassen patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml heeft de combinatie rilpivirine-emtricitabine-tenofovir een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofovir.

1. Aandoening¹⁻³

Ontstaanswijze. Infectie met hiv-1 leidt via afbraak van CD4-T-lymfocyten tot opportunistische infecties en maligniteiten. Tussen de binding van het virus aan de gastheer-T-cellen en de afbraak van deze cellen 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.

Symptomen. Een hiv-infectie gaat in meer dan de helft van de gevallen gepaard met een griepachtig beeld, dat enkele dagen tot weken duurt. Vrijwel iedereen die geïnfecteerd is, wordt drager. Na de beginperiode volgt een langdurige, asymptomatische infectie, eventueel met aanhoudende, pijnlijke klierzwellingen over het hele lichaam. Onbehandelde hiv-infectie leidt via afbraak van het afweersysteem na gemiddeld 9-10 jaar tot opportunistische infecties en maligniteiten, zoals *Pneumocystis carinii*-longontsteking en kaposi-sarcoom. Er is dan sprake van aids.

Prevalentie/incidentie. In Nederland waren medio 2011 bijna 19.000 mensen geïnfecteerd met hiv-1. Van hen waren 14.610 patiënten onder controle in een hiv-behandelcentrum. Van deze groep was 99% \geq 18 jaar en bijna een derde \geq 50 jaar. De man-vrouw-ratio was 4:1. Het jaarlijkse aantal patiënten met een nieuwe hiv-diagnose is ongeveer 1100.

Ernst. Als de diagnose 'aids' is gesteld, overlijdt de patiënt binnen gemiddeld 3 jaar. Behandeling met hiv-remmers kan het moment van aids met jaren uitstellen.³ Omdat antiretrovirale therapie het virus niet helemaal uit het lichaam kan verdrijven, is behandeling levenslang. Hiv-infectie is daarmee een chronische aandoening geworden. De levensverwachting van hiv-geïnfecteerden die op tijd en effectief worden behandeld, is nagenoeg gelijk aan die van de algemene Nederlandse bevolking.

Behandeling. De belangrijkste factoren die een rol spelen bij de beslissing een hiv-geïnfecteerde patiënt te behandelen met hiv-remmers, zijn: symptomen van de hiv-infectie, aantal CD4-cellen, virusconcentratie en comorbiditeit zoals hepatitis B of C of nefropathie.

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.

Volgens de Nederlandse richtlijn wordt de keuze voor een bepaalde behandelcombinatie per patiënt gebaseerd op de volgende factoren: virologische effectiviteit, toxiciteit, aantal tabletten per dag, doseerfrequentie per dag, mogelijke geneesmiddelinteracties, gevoeligheid van het virus en comorbiditeit.

Voor volwassen patiënten met hiv-infectie die niet eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, worden in Nederland de volgende combinaties aanbevolen (zie ook tabel 1):

- voorkeur: een combinatie met abacavir-lamivudine (Kivexa[®]) bij virusconcentratie $<$ 100.000 kopieën/ml, laag ($<$ 20%) 10-jaarsrisico op coronaire hartziekte, geen HBV-dragerschap en negatieve HLA-B5701-status;
- emtricitabine, tenofovir en efavirenz;
- emtricitabine, tenofovir, atazanavir en ritonavir;
- emtricitabine, tenofovir, darunavir en ritonavir.

Tabel 1. Hiv-remmers in Nederland

monopreparaten	combinatiepreparaten
nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers;	2 NRTI's
NRTI's	abacavir-lamivudine (Kivexa [®])
abacavir (Ziagen [®])	emtricitabine-tenofovir (Truvada [®])
didanosine (Videx [®])	lamivudine-zidovudine (Combivir [®])
emtricitabine (Emtriva [®])	
lamivudine (Epivir [®])	3 NRTI's
stavudine (Zerit [®])	abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir [®])
tenofovir (Viread [®])	
zidovudine (Retrovir [®])	

non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers; NNRTI's

efavirenz (Stocrin®)
etravirine (Intence®)
nevirapine (Viramune®)
rilpivirine (Edurant®)

proteaseremmers; PI's

atazanavir (Reyataz®)
darunavir (Prezista®)
fosamprenavir (Telzir®)
indinavir (Crixivan®)
nelfinavir (Viracept®)
ritonavir (Norvir®)
saquinavir (Invirase®)
tipranavir (Aptivus®)

2 NRTI's + 1 NNRTI

emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®)
emtricitabine-tenofovir-rilpivirine
(Eviplera®)

versterkte ('gebooste') PI

lopinavir-ritonavir (Kaletra®)

overige monopreparaten

entreeërmer/fusieërmer: enfuvirtide (Fuzeon®)
entreeërmer/coreceptorantagonist: maraviroc (Celsentri®)
integraseërmer: raltegravir (Isentress®)

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van te vergelijken behandeling

Rilpivirine is geregistreerd als antiretrovirale behandeling van niet eerder behandelde volwassenen met een hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml. Deze virusconcentratie komt voor bij ongeveer de helft van de niet eerder behandelde patiënten. Rilpivirine wordt samen met andere antiretrovirale middelen gegeven, doorgaans zijn dat 2 nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers (NRTI's).

De standaardbehandeling voor de genoemde patiëntengroep is volgens de geldende richtlijn: een combinatie met abacavir-lamivudine (Kivexa®) - mits laag risico op coronaire hartziekte, geen HBV-dragerschap en negatieve HLA-B5701-status - of een combinatie van emtricitabine-tenofovir met efavirenz, met atazanavir-ritonavir of met darunavir-ritonavir.

Een combinatie met rilpivirine zou daarom vergeleken moeten worden met een combinatie met Kivexa® (abacavir-lamivudine) voor de subgroep die voldoet aan bovenstaande voorwaarden en met Atripla® (emtricitabine-tenofovir-efavirenz) voor de andere patiënten, omdat de voorkeur uitgaat naar zo weinig mogelijk tabletten per dag.

De vergelijking met Kivexa® als onderdeel van eerstelijns antiretrovirale therapie is echter weinig zinvol, omdat het middel in de Nederlandse praktijk wordt voorgeschreven aan slechts 3% van de niet-eerder behandelde patiënten met een virusconcentratie van < 100.000 kopieën/ml (cijfers 2008-2010).² Ook zijn er geen studiegegevens op basis waarvan een rilpivirine-combinatie kan worden vergeleken met Kivexa®-combinatie.

In de Nederlandse praktijk anno 2010 en 2011 bestond 73% van alle eerstelijns-behandelregimes uit de genoemde 3 opties met emtricitabine-tenofovir.² De vaakst voorgeschreven combinatie was emtricitabine-tenofovir-efavirenz. Daarnaast kreeg 10% van de patiënten de combinatie emtricitabine-tenofovir-nevirapine. De overige 17% begon met een andere combinatie.

Daarom is in dit rapport emtricitabine-tenofovir-rilpivirine vergeleken met emtricitabine-tenofovir-efavirenz.

2b Verantwoording van literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 8 februari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: rilpivirine, TMC278, Edurant, hiv.

Tabellen 2-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.⁵⁻¹²

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van rilpivirine (Edurant) in de eerste behandeling van volwassen patiënten met hiv-1-infectie

<i>Te auteur en jaar van publicatie; trialnamen</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle*</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>statistische analyse</i>	<i>kans op bias</i>
Cohen; ⁵ 2011; THRIVE; trial C215	RCT, dubbel-blind (A2)	n = 678 mediane leeftijd: 36 jaar (uitersten: 19-69) 73% man virusconcentratie in kopieën/ml: 5000-100.000: 52% 100.001-500.000: 37% > 500.000: 10%	rilpivirine versus efavirenz, bij 1 van 3 NRTI-combinaties†	48 weken	virologische respons	ITT	ptn zonder andere aandoening (actieve hepatitis B/C: 4-6%)
Molina; ⁶ 2011; ECHO; trial C209	RCT, dubbel-blind (A2)	n = 690 mediane leeftijd: 36 jaar (uitersten: 18-78) 79% man virusconcentratie in kopieën/ml: 5000-100.000: 50% 100.001-500.000: 38% > 500.000: 12%	rilpivirine versus efavirenz, bij 1 NRTI-combinatie‡	48 weken	virologische respons	ITT	ptn zonder andere aandoening (actieve hepatitis B/C: 2-6%)

ITT = intention to treat.

*Doseringsen: rilpivirine 25 mg, efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir 245 mg, alle 1 dd 1.

†Keuze aan de arts: 60%: emtricitabine-tenofovir; 30%: zidovudine-lamivudine; 10%: abacavir-lamivudine.

‡Vooraf vastgelegd in studieprotocol: 100%: emtricitabine-tenofovir.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling⁷⁻¹²

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Edurant. CHMP assessment report	Londen: EMA; 2011.
Edurant. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken MacArthur 2011	Londen: EMA; 2011. Curr Infect Dis Resp. 2011;13:1-3.
Stevens M, Boven K, Deckx H, et al. Week 96 analysis report. Trial C215.	Beerse: Tibotec; 2011.
Stevens M, Boven K, Rimsky L, et al. Week 96 analysis report. Trial C209.	Beerse: Tibotec; 2011.
Stevens M, Rimsky L, Adriaenssen I, et al. Week 48 analysis report: pooled population with baseline viral load ≤ 100,000 copies/ml. Trial C209 en C215.	Beerse: Tibotec; 2011.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde is beoordeeld op de criteria 'gunstige effecten', 'ongunstige effecten', 'ervaring', 'toepasbaarheid' en 'gebruiksgemak'.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Geaccepteerde surrogaat-uitkomstmaten voor effectiviteit van antiretrovirale middelen zijn de virusconcentratie en het aantal CD4-T-cellen.⁴ Daarvan is de virusconcentratie de belangrijkste, omdat blijvende onderdrukking van virusreproductie het doel van de antiretrovirale behandeling is. Deze uitkomstmaat wordt bij voorkeur aangegeven als het percentage patiënten bij wie de virusconcentratie blijvend is gedaald tot < 50 kopieën/ml ('virologische respons'). Klinisch relevantere uitkomstmaten zijn opportunistische infecties en hiv-gerelateerde maligniteiten.

Over de te beoordelen patiëntengroep met de geregistreerde indicatie zijn het percentage patiënten met 'virologische respons' en het percentage patiënten met 'virologisch falen' gerapporteerd. De follow-upduur was 48 weken. Ook zijn enkele uitkomstmaten na 96 weken gerapporteerd in clinical study reports. 'Virologisch falen' was gedefinieerd als 'tijdelijk werkzaam' of 'niet werkzaam'. De 3 andere categorieën 'non-respons' waren: 'studiedeelname beëindigd vanwege bijwerkingen', 'studiedeelname beëindigd vanwege andere reden' (zoals verloren voor follow-up, therapie-ontrouw, toestemming ingetrokken) en 'overlijden'.

Evidentie

Klinische studies. Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van rilpivirine ten opzichte van die van de (een) standaardbehandeling, zijn 2 studies beschikbaar (zie tabel 2).^{5,6} Daarin is rilpivirine vergeleken met efavirenz. Deze studies van Cohen et al. en Molina et al. verschilden in NRTI-combinatie waarbij de NNRTI's rilpivirine danwel efavirenz werd gegeven, maar waren verder gelijk in bijv. onderzoekopzet, inclusiecriteria en uitkomstmaten. De studies waren opgezet om non-inferioriteit te kunnen aantonen. De inclusiecriteria omvatten gevoeligheid voor de gekozen NRTI's en afwezigheid van virusmutaties die samenhangen met ongevoeligheid voor NNRTI's. De gerandomiseerde toewijzing aan rilpivirine of efavirenz werd gestratificeerd naar NRTI-combinatie (emtricitabine-tenofovir, zidovudine-lamivudine of abacavir-lamivudine) en naar virusconcentratie (5000-100.000, 100.001-500.000 en > 500.000 kopieën/ml). Omdat de studies veel op elkaar lijken, konden de resultaten ervan worden gepoold. Deze geplande pooling is als een kort verslag gepubliceerd,⁹ en ook beschreven in EMA-uitgaven over Edurant.^{7,8}

Voor de hele onderzoeksgroep (ongeacht virusconcentratie en NRTI-combinatie) was rilpivirine in beide RCT's non-inferieur aan efavirenz, maar niet superieur (tabel 4).^{5,6,10-12} De responspercentages verschilden niet statistisch significant. In de rilpivirine-groep beëindigden patiënten studiedeelname vooral vanwege virologisch falen en in de efavirenz-groep vooral vanwege bijwerkingen (tabel 4).¹⁰⁻¹²

Onder de patiënten met virologisch falen ontstonden in de rilpivirine-groep vaker virusmutaties die samenhangen met resistentie tegen antiretrovirale middelen, dan in de efavirenz-groep. De mutatie die in de rilpivirine-groep het vaakst voorkwam, leidde tot kruisresistentie tegen efavirenz.⁷ Van de 62/686 personen met virologisch falen op rilpivirine verloren 31 hun gevoeligheid voor rilpivirine. Van hen waren 28 resistent tegen etravirine, 27 tegen efavirenz en 14 tegen nevirapine.⁸ Van de 33/682 personen met virologisch falen op efavirenz verloren 12 hun gevoeligheid voor efavirenz. Van hen waren 0 resistent tegen etravirine, 0 tegen rilpivirine en 12 tegen nevirapine.¹⁵ Van meer praktisch belang is dat onder de patiënten met virologisch falen in de rilpivirine-groep ook vaker dan in de efavirenz-groep virusmutaties ontstonden die samenhangen met resistentie tegen NRTI's: 68 versus 32% van degenen met virologisch falen op de rilpivirine-resp. efavirenzcombinatie.

Te beoordelen subgroep. Deze beoordeling gaat niet over de gepoolde groep, maar over de subgroep patiënten met een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml (geregistreerde indicatie), die behalve met rilpivirine of efavirenz, werden behandeld met de NRTI's emtricitabine en tenofovir (standaardbehandeling). De subgroepanalyses naar o.a. virusconcentratie (≤ 100.000 versus > 100.000 kopieën/ml) en NRTI's (emtricitabine-tenofovir versus de andere) zijn in de EPAR beschreven als 'posthoc',⁷ maar waren volgens de 'statistical analysis plan'-rapporten vooraf gepland.^{13,14} Resultaten voor de te beoordelen subgroep zijn gepubliceerd in het assessment report over Edurant en staan ook in clinical study reports.^{7,10-12}

Uit de subgroepanalyses kwam dat rilpivirine een hoger responspercentage had bij patiënten met een lagere virusconcentratie (≤ 100.000 versus > 100.000 kopieën/ml; tabel 5).⁷ Andere factoren die samenhangen met een grotere kans op virologische respons, waren: goede therapietrouw en hoog CD4-celaantal. De kans op virologisch falen was bij rilpivirine met optimale therapietrouw groter dan bij efavirenz met lage therapietrouw.

Voor de te beoordelen subgroep zijn alleen de uitkomsten gerapporteerd over virologische respons (90 versus 85%) en virologisch falen (4 versus 3%; zie tabel 5, gearceerde deel). Deze verschillen zijn niet statistisch significant (respons: $p = 0,09$; falen: $p = 0,23$). Er zijn voor deze subgroep geen patiëntkenmerken gerapporteerd en geen uitkomsten over CD4-celaantallen, infecties of resistentie.

Tabel 4. Uitkomsten van rilpivirine versus efavirenz, bij 2 NRTI's, bij patiënten met niet eerder behandelde hiv-1-infectie; weergegeven zijn percentages patiënten ^{5 6 10-12*}

	48 weken		96 weken	
	rilpivirine + 2 NRTI's (n = 686)	efavirenz + 2 NRTI's (n = 682)	rilpivirine + 2 NRTI's (n = 686)	efavirenz + 2 NRTI's (n = 682)
virologische respons	84	82	78	78
emtricitabine-tenofovir	83	82	nv	nv
zidovudine-lamivudine	87	81	nv	nv
abacavir-lamivudine	89	85	nv	nv
virologisch falen	9	5	12	6
tijdelijk werkzaam	3	2	nv	nv
niet werkzaam	6	3	nv	nv
overleden	0	0	0	1
gestopt vanwege bijwerkingen	2	7	4	8
gestopt om andere reden	5	6	7	8

nv = niet vermeld.

*Door afronding tellen de percentages soms op tot meer dan 100.

Tabel 5. Uitkomsten, gegroepeerd naar uitgangswaarden van de virusconcentratie in kopieën/ml, van rilpivirine versus efavirenz, bij 2 NRTI's, bij patiënten met niet eerder behandelde hiv-1-infectie, na 48 weken behandeling; weergegeven zijn percentages patiënten^{7*}

	rilpivirine		efavirenz	
	≤ 100.000 (n = 368)	> 100.000 (n = 318)	≤ 100.000 (n = 330)	> 100.000 (n = 352)
hele onderzoeksgroep				
virologische respons	90	77	84	81
virologisch falen	4	15	3	6
tijdelijk werkzaam	2	5	2	2
niet werkzaam	2	10	1	4
NRTI's: emtricitabine-tenofovir	(n = 288)	(n = 262)	(n = 256)	(n = 290)
virologische respons	90	77	85	80
virologisch falen	4	15	3	6
tijdelijk werkzaam	2	5	3	2
niet werkzaam	2	10	0	4
NRTI's: zidovudine-lamivudine of abacavir-lamivudine	(n = 80)	(n = 56)	(n = 74)	(n = 62)
virologische respons	93	80	80	84
virologisch falen	3	14	7	8
tijdelijk werkzaam	1	5	3	3
niet werkzaam	1	9	4	5

nv = niet vermeld. De grijs gearceerde cellen bevatten gegevens van de te vergelijken behandelingen.

*Door afronding is een enkele som meer dan de opgetelde delen. Afronding veroorzaakt ook de schijnbaar gelijke resultaten van rilpivirine in de hele onderzoeksgroep en in de subgroep die is behandeld met emtricitabine-tenofovir.

Tabel 6. Percentages patiënten met hiv-1-infectie bij wie resistentie is ontstaan tijdens gebruik van rilpivirine versus efavirenz, bij 2 NRTI's⁸

NRTI-combinatie	resistent tegen emtricitabine of lamivudine; behandeld met		behandeld met en resistent geworden tegen rilpivirine	behandeld met en resistent geworden tegen efavirenz
	rilpivirine (n = 686)	efavirenz (n = 682)		
hele onderzoeksgroep**	6	1	5*	2
emtricitabine-tenofovir	(n = 550)	(n = 546)	(n = 550)	(n = 546)
	6	1	6	2
zidovudine-lamivudine	(n = 101)	(n = 103)	(n = 101)	(n = 103)
	3	2	3	3
abacavir-lamivudine	(n = 35)	(n = 33)	(n = 35)	(n = 33)
	3	3	3	3

**"Bij patiënten bij wie behandeling met rilpivirine faalde en die resistentie tegen rilpivirine ontwikkelden, werd over het algemeen kruisresistentie gezien tegen andere goedgekeurde NNRTI's (etravirine, efavirenz, nevirapine)." [bl. 17 1B-tekst]

Discussie. De betekenis van de onderzoeksresultaten is beperkt, omdat de resultaten die relevant zijn voor de te beoordelen patiëntengroep komen uit een subgroepanalyse. De gerapporteerde resultaten betreffen bovendien alleen de virusconcentratie. Informatie ontbreekt over CD4-celaantallen of hiv-gerelateerde infecties. Het percentage patiënten bij wie gebruik van rilpivirine leidde tot een virologische respons, was niet statistisch significant hoger dan in de efavirenz-groep. Echter, bij gebruik van rilpivirine ontstond vaker resistentie dan bij efavirenz (tabel 6). Bij veel van de patiënten zonder virologische respons op rilpivirine, ontstond bovendien kruisresistentie tegen de andere NNRTI's en tegen NRTI's.

Conclusie. Bij de geregistreerde indicatie leidt het gebruik van rilpivirine niet vaker tot een virologische respons dan het gebruik van efavirenz, beide in combinatie met emtricitabine en tenofovir. De betrouwbaarheid van de onderligende subgroepanalyse is onzeker. Niet bekend zijn de uitkomsten op het CD4-celaantal of op hiv-gerelateerde infecties. Bij virologisch falen van de rilpivirine-combinatie ontstaat vaker kruisresistentie tegen NRTI's dan bij virologisch falen van de efavirenz-combinatie.

3b Ongunstige effecten

Tabel 7. Bijwerkingen in de studies met rilpivirine versus efavirenz (toegediend samen met 2 NRTI's) bij therapie-naïeve volwassenen met hiv-1-infectie; weergegeven zijn percentages patiënten^{5,6}

	<i>rilpivirine- emtricitabine-tenofovir</i> (n = 686)	<i>efavirenz- emtricitabine-tenofovir</i> (n = 682)
ernstige bijwerkingen		
≥ graad 2†	16	31
leidend tot stoppen medicatie	3	8
ernstig (incl. overlijden)	7	8
overlijden	0,1*	1*
frequentie ≥ 2% [graad ≥ 2]		
misselijkheid	10 [1]	11 [3]
duizeligheid	8 [1]	26 [7]
abnormale of nare dromen	6 [2]	9 [4]
huiduitslag	3 [2]	9 [9]

*Alle overlijdens waren niet gerelateerd aan de medicatie.

†P-waarde voor het verschil tussen de behandelgroepen: ≤ 0,05. Ook de [percentages 'frequentie ≥ 2% en graad ≥ 2'] verschillen statistisch significant van elkaar.

Evidentie. In de 2 studies waren er in de rilpivirine-groep minder patiënten met bijwerkingen dan in de efavirenz-groep (tabel 7).

De veiligheid van rilpivirine is geëvalueerd op de gegevens van 1368 patiënten in de genoemde RCT's. Van hen kregen 686 rilpivirine 25 mg/dag. De mediane blootstellingsduur was 56 weken. Efavirenz is bij meer dan 9000 patiënten onderzocht.¹⁶ In een subgroep van 1008 volwassen patiënten die in gecontroleerde klinische studies efavirenz 600 mg/dag kregen in combinatie met PIs en/of NRTIs, waren de meest gemelde ongewenste bijwerkingen van minstens matige ernst die bij ≥ 5% van de patiënten werden gemeld: huiduitslag (12%), duizeligheid (9%), misselijkheid (8%), hoofdpijn (6%) en vermoeidheid (6%). Deze getallen komen overeen met die in tabel 7.

De belangrijkste bijwerkingen in samenhang met efavirenz zijn huiduitslag en neurologische symptomen. Neurologische symptomen beginnen gewoonlijk snel na instelling van de therapie en verdwijnen na de eerste 2 tot 4 weken. Ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens-Johnson en erythema multiforme, psychische bijwerkingen, zoals ernstige depressie, zelfdoding, psychoseachtig gedrag en toevallen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met efavirenz.

Conclusie. Het gebruik van rilpivirine geeft minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan het gebruik van efavirenz.

3c1 Ervaring

Tabel 8. Ervaring met rilpivirine en efavirenz*

	<i>rilpivirine</i>	<i>efavirenz</i>	<i>Atripla®: emtricitabine-tenofovir-efavirenz</i>
beperkt: < 3 jaar op de markt of 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	2011		
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 20.000 patiëntjaren			2007
ruim: > 10 jaar op de markt		1999	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met rilpivirine is beperkt en die met efavirenz ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Toepassing van rilpivirine is beperkt tot volwassenen, die bovendien niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen en bij wie de virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml is.

Efavirenz heeft die beperkingen niet. Het is geregistreerd voor gebruik door volwassenen, adolescenten en kinderen van ≥ 3 jaar.

Interactie. Beide middelen worden vooral door cytochroom P450 gemetaboliseerd en hebben interactie als ze gelijktijdig worden gebruikt met andere middelen die het CYP3A-enzym remmen of induceren. Rilpivirine werkt minder goed bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen.

Conclusie. Rilpivirine is beperkter toepasbaar dan efavirenz, omdat rilpivirine niet is geregistreerd voor kinderen en ook niet voor volwassenen die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld of die een virusconcentratie > 100.000 kopieën/ml hebben.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 9. Gebruiksgemak van rilpivirine en efavirenz

	<i>rilpivirine</i>	<i>efavirenz</i>
toedieningswijze	per os	per os
toedieningsfrequentie	1 dd 1	1 dd 1

Beide middelen zijn eenmaal daags per os in te nemen. Beide zijn beschikbaar als combinatiepreparaat (resp. Eviplera® en Atripla®), die ook 1 dd 1 worden gebruikt.

Conclusie. Het gebruiksgemak van rilpivirine en efavirenz is gelijk.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

In dit rapport is rilpivirine in combinatie met emtricitabine-tenofovir beoordeeld, omdat rilpivirine altijd in een combinatie wordt gebruikt en omdat de standaardbehandeling bestaat uit efavirenz met emtricitabine-tenofovir.

Rilpivirine kan ook in andere combinaties worden ingezet. In de klinische onderzoeken gebruikte 80% van de patiënten emtricitabine-tenofovir en 20% zidovudine-lamivudine of abacavir-lamivudine. De effectiviteit daarvan kwam overeen met die van de beoordeelde combinatie.

Eindconclusie: In de behandeling van therapienaïeve, volwassen patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml heeft de combinatie rilpivirine-emtricitabine-tenofovir een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz emtricitabine-tenofovir.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Rilpivirine heeft een therapeutische meerwaarde bij volwassen HIV patiënten met een virale lading ≤ 100.000 kopieën/ml. Rilpivirine liet een hogere virologische respons zien na 48 weken dan efavirenz.

Daarnaast heeft rilpivirine een gunstiger bijwerkingenprofiel in vergelijking met efavirenz. In vergelijking met efavirenz is er minder ervaring met rilpivirine en is de toepasbaarheid kleiner vanwege een smallere indicatie.

Effectiviteit en tolerantie zijn de belangrijkste peilers van de HIV behandeling en daarmee bewijst rilpivirine zijn therapeutische meerwaarde ten opzichte van efavirenz.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In de behandeling van de subgroep therapie-naïeve, volwassen patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml heeft rilpivirine een gelijke therapeutische waarde als efavirenz, beide met emtricitabine en tenofovir.

In deze patiëntengroep is de virologische respons van rilpivirine in dezelfde orde van grootte als die van efavirenz. De betrouwbaarheid van de subgroepanalyse is onzeker. Het was één van meerdere subgroepen die waren geanalyseerd, er was geen vooraf geformuleerde hypothese bij het gevonden subgroepeffect en een toets op interactie met andere variabelen is niet gerapporteerd. Het verschil dat de fabrikant claimt, was bovendien niet statistisch significant. Ook was bij virologisch falen op rilpivirine vaak kruisresistentie ontstaan tegen de andere NNRTI's en ook tegen NRTI's.

Het bijwerkingenprofiel van rilpivirine is gunstiger dan dat van efavirenz. Echter, de ervaring met rilpivirine is beperkt, terwijl efavirenz al langer wordt gebruikt.

Tenslotte is rilpivirine niet toepasbaar bij kinderen en niet bij volwassenen die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld of die een virusconcentratie > 100.000 kopieën/ml hebben. Efavirenz heeft deze beperkingen niet.

5. Literatuur

- 1 www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/aids-en-hiv-infectie/beschrijving/
- 2 Sighem A van, Smit C, Gras L, et al. Monitoring Report 2011 Human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2011. www.hiv-monitoring.nl.
- 3 Nederlandse Vereniging van hiv-behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. Tilburg: NVHB; 2010 (laatste aanpassing: 2011). www.nvhb.nl/richtlijn/hiv
- 4 Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of hiv infection. Londen: European Medicines Agency; 2008. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
- 5 Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al.; THRIVE study group. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:229-37.
- 6 Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al.; ECHO study group. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238-46.
- 7 Committee for medicinal products for human use. Assessment report Edurant. Londen: European Medicines Agency; 2011.
- 8 Edurant. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf.
- 9 MacArthur RD. Clinical Trial report: TMC278 (rilpivirine) versus efavirenz as initial therapy in treatment naïve hiv-1-infected patients. *Curr Infect Dis Resp*. 2011;13:1-3.
- 10 Stevens M, Boven K, Deckx H, et al. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing

- 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Week 96 analysis report. Beerse: Tibotec; 2011.
- 11 Stevens M, Boven K, Rimsky L, et al. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Week 96 analysis report. Beerse: Tibotec; 2011.
 - 12 Stevens M, Rimsky L, Adriaenssen I, et al. Week 48 analysis of ARV treatment-naïve HIV-1 infected subjects with baseline viral load $\leq 100,000$ copies/mL from the two pooled Phase III, randomized, double-blind trials of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. Week 48 analysis report: phase III pooled population with baseline viral load $\leq 100,000$ copies/ml. Beerse: Tibotec; 2011.
 - 13 A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Statistical analysis plan primary analysis (week 48). Beerse: Tibotec; 2010.
 - 14 A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Statistical analysis plan primary analysis (week 48). Beerse: Tibotec; 2010.
 - 15 Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, et al. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients on rilpivirine therapy experiencing virologic failure in the phase 3 ECHO and THRIVE studies: 48-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:39-46.
 - 16 Stocrin. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken. www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000250/WC500058946.pdf.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 maart 2012.

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

De antiretrovirale behandeling van een hiv-infectie begint met een combinatie van middelen die reverse-transcriptase remmen of met een combinatie die zowel reverse-transcriptase als protease remt. De non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) rilpivirine is geregistreerd voor therapienaïeve volwassenen met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml. Het middel onderdrukt de virusconcentratie ongeveer even veel als de NNRTI efavirenz. In de relatief kortdurende studies gaf rilpivirine minder vaak en minder ernstige bijwerkingen. Dit is geen reden om aan rilpivirine de voorkeur te geven.