

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 januari 2012

Uw kenmerk
Farma-

Datum
15 mei 2012

Ons kenmerk
ZA/2012057874

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 12/12: rilpivirine/emtricitabine/tenofir (Eviplera®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 januari 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot rilpivirine-emtricitabine-tenofir (Eviplera®). De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u hierbij aan in de assessment rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Rilpivirine-emtricitabine-tenofir is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) bij nog niet eerder met antiretrovirale middelen behandelde volwassen patiënten met een virusbelasting van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml. De dosering is 1 (een) tablet eenmaal per dag.

Bij de behandeling van de therapie-naïeve, volwassen patiënten met hiv-1 infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml heeft de combinatie rilpivirine-emtricitabine-tenofir (Eviplera®) een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofir (Atripla®).

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B. De opname van rilpivirine-emtricitabine-tenofir gaat gepaard met lichte besparingen van het farmaciebudget van maximaal € 0,4 miljoen in 2014. Aangezien het aantal behandelde patiënten cumulatief zal toenemen kan verwacht worden dat de besparingen in de tijd nog zullen toenemen.

Samengevat raadt CVZ u aan om rilpivirine-emtricitabine-tenofir (Eviplera®) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/12
rilpivirine-emtricitabine-tenofovir
(Eviplera®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 maart 2012

Publicatienummer

Uitgave

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

Volgnummer

2012028279

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

hr. 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. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. Eviplera®
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Therapeutische waardebeplating
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 Eviplera®.

2. Nieuwe chemische verbinding

Samenstelling

Geregistreerde indicatie

2.a. Eviplera®

Emtricitabine 200 mg, rilpivirine(hydrochloride) 25 mg en tenofovirdisoproxil(fumaraat) 245 mg.

“de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) bij nog niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde volwassen patiënten met een virusbelasting van ≤ 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 antiretrovirale 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 ≤ 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.

- In relatief kortdurende studies gaf het gebruik van de rilpivirine-combinatie Eviplera® minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan de efavirenz-combinatie Atripla®.

- De ervaring met Eviplera® is beperkt en die met Atripla® voldoende.

- Eviplera® en Atripla® zijn geregistreerd voor verschillende groepen. Beide middelen zijn niet te gebruiken door kinderen en niet bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Van beide producten zijn interacties met andere geneesmiddelen bekend.

- Eviplera® en Atripla® worden beide éénmaal per dag

ingenomen als tablet. Het gebruiksgemak is hiermee gelijk.

2.a.4. Conclusie therapeutische waarde

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

2.a.5. Kostenconsequentieraming

Rekening houdend met een therapeutisch gelijke waarde en een maximale marktpenetratie van 50%, zal opname van Eviplera® op lijst 1B van het GVS bij patiënten met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml die starten met antiretrovirale therapie, gepaard gaan met lichte besparingen ten bate van het farmaciebudget van maximaal € 0,4 miljoen in 2014. Aangezien het aantal behandelde patiënten cumulatief zal toenemen, kan verwacht worden dat ook de besparingen in de tijd zullen toenemen.

2.a.6. Conclusie kostenconsequentieraming

Opname van rilpivirine-emtricitabine-tenofovir (Eviplera®) op lijst 1B van het GVS zal gepaard gaan met lichte besparingen ten laste van het farmaciebudget van maximaal € 0,4 miljoen in 2014.

3. Conclusie

Eviplera® is niet onderling vervangbaar met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Het komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Het geneesmiddel heeft een gelijke therapeutische waarde als Atripla®.

Opname in het GVS gaat gepaard met besparingen.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Secretaris Commissie Farmaceutische
Hulp



dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport rilpivirine-emtricitabine-tenofoviridisoproxil (Eviplera®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'

Geneesmiddel. Emtricitabine 200 mg, rilpivirine(hydrochloride) 25 mg en tenofoviridisoproxil(fumaraat) 245 mg; filmomhulde tablet

Geregistreerde indicatie. “de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) bij nog niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde volwassen patiënten met een virusbelasting van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml.”

Dosering. 1 tablet 1 dd

Werkingsmechanisme. Emtricitabine, rilpivirine en tenofoviridisoproxil remmen de activiteit van reverse-transcriptase, het hiv-enzym dat viraal RNA omzet naar viraal DNA. Hiermee onderbreken ze de virusreproductie. De middelen remmen het enzym op verschillende manieren. De combinatie werkt synergistisch.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij volwassenen, 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 subgroepenanalyse 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. In relatief kortdurende studies gaf het gebruik van de rilpivirine-combinatie Eviplera® minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan de efavirenz-combinatie Atripla®.

Ervaring. De ervaring met Eviplera® is beperkt en die met Atripla® voldoende.

Toepasbaarheid. Eviplera® en Atripla® zijn geregistreerd voor verschillende groepen. Beide middelen zijn niet te gebruiken door kinderen en niet bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Van beide producten zijn interacties met andere geneesmiddelen bekend.

Gebruiksgemak. Eviplera® en Atripla® worden beide éénmaal per dag ingenomen als tablet. Het gebruiksgemak is hiermee 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 (Eviplera®) een gelijke therapeutische waarde als de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®).

1. Aandoening¹⁻³

Ontstaanswijze. Infectie met hiv-1 leidt tot opportunistische infecties en maligniteiten via afbraak van CD4-T-lymfocyten. 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-vrouwratio 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. 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-efavirenz;
- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir;
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir.

Tabel 1. Hiv-remmers in Nederland

monopreparaten	combinatiepreparaten
nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers; NRTI's abacavir (Ziagen®) didanosine (Videx®) emtricitabine (Emtriva®) lamivudine (Epivir®) stavudine (Zerit®) tenofovir (Viread®) zidovudine (Retrovir®)	2 NRTI's abacavir-lamivudine (Kivexa®) emtricitabine-tenofovir (Truvada®) lamivudine-zidovudine (Combivir®)
non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers; NNRTI's efavirenz (Stocrin®) etravirine (Intelence®) nevirapine (Viramune®) rilpivirine (Edurant®)	2 NRTI's + 1 NNRTI emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®) emtricitabine-tenofovir-rilpivirine (Eviplera®)
proteaseremmers; PI's atazanavir (Reyataz®) darunavir (Prezista®) fosamprenavir (Telzir®) indinavir (Crixivan®) nelfinavir (Viracept®) ritonavir (Norvir®) saquinavir (Invirase®) tipranavir (Aptivus®)	versterkte ('gebooste') PI lopinavir-ritonavir (Kaletra®)
overige monopreparaten entreeremmer/fusieremmer: enfuvirtide (Fuzeon®) entreeremmer/coreceptorantagonist: maraviroc (Celsentri®) integraseremmer: raltegravir (Isentress®)	

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van te vergelijken behandeling

Eviplera® 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.

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.

Eviplera® 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 Eviplera® kan worden vergeleken met een 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 (Eviplera®) vergeleken met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®).

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 21 februari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: rilpivirine, TMC278, Eviplera, hiv.

Tabellen 2-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.⁵⁻⁹

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling van emtricitabine-rilpivirine-tenofovir 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 uitkomst-maten</i>	<i>statische 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 beoordeling⁷⁻⁹

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Eviplera®. CHMP assessment report	Londen: EMA; 2011.
Eviplera®. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken	Londen: EMA; 2011.
MacArthur 2011	Curr Infect Dis Resp. 2011;13:1-3.

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.⁷ De follow-upduur was 48 weken. '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 redenen' (zoals verloren voor follow-up, therapie-ontrouw, toestemming ingetrokken) en 'overlijden'.

Evidentie

Klinische studies. Voor de beoordeling van de effectiviteit van emtricitabine-tenofovir-rilpivirine (Eviplera[®]) ten opzichte van die van emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla[®]) zijn 2 studies beschikbaar (zie tabel 2). In beide studies van Cohen et al. en Molina et al. werd als NNRTI rilpivirine of efavirenz gegeven. In de studie van Molina et al. kregen alle patiënten de NRTI's emtricitabine en tenofovir. In de studie van Cohen et al. kreeg 60% van de patiënten deze combinatie en 40% kreeg 2 andere NRTI's. De studies waren verder gelijk in bijv. onderzoeksoptzet, 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 Eviplera[®].^{7,8}

Bio-equivalentie. Deze beoordeling gaat niet over de monopreparaten die in de studies zijn onderzocht, maar over combinatiepreparaten. Eviplera[®] is bio-equivalent bevonden aan de componenten. De farmacokinetische eigenschappen zoals maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC) van Eviplera[®] komen namelijk overeen met die van de componenten. Dit werd vastgesteld na toediening van 1 dosis aan gezonde proefpersonen: 1 Eviplera[®] filmomhulde tablet, of 1 emtricitabine 200 mg harde capsule, 1 rilpivirine(hydrochloride) 25 mg filmomhulde tablet en 1 tenofoviridisoproxil(fumaraat) 245 mg filmomhulde tablet.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} 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 (zie tabel 4).

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. Resistentie tegen NNRTI's ontstond bij 63 versus 54% van degenen met virologisch falen. 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.¹⁰

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. efavirenz-combinatie.

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 subgroepanalyse was vooraf gepland.¹¹ De resultaten zijn gepubliceerd in het assessment report over Eviplera®.⁷

Uit de subgroepanalyses kwam dat rilpivirine een hoger responspercentage had bij patiënten met een lagere virusconcentratie (≤ 100.000 versus > 100.000 kopieën/ml; zie tabel 4).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 4, 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, in combinatie met 2 NRTI's (zie tabel 2), bij patiënten met niet eerder behandelde hiv-1-infectie, na 48 weken behandeling; weergegeven zijn percentages patiënten^{7*}

	<i>rilpivirine</i>			<i>efavirenz</i>		
	<i>totaal</i>	≤ 100.000	> 100.000	<i>totaal</i>	≤ 100.000	> 100.000
hele onderzoeksgroep	<i>(n = 686)</i>	<i>(n = 368)</i>	<i>(n = 318)</i>	<i>(n = 682)</i>	<i>(n = 330)</i>	<i>(n = 352)</i>
virologische respons	84	90	77	82	84	81
virologisch falen	9	4	15	5	3	6
tijdelijk werkzaam	3	2	5	2	2	2
niet werkzaam	6	2	10	3	1	4
overleden	0	nv	nv	0	nv	nv
gestopt om bijwerkingen	2	nv	nv	7	nv	nv
gestopt om andere reden	5	nv	nv	6	nv	nv
NRTI's:						
emtricitabine-tenofovir	<i>(n = 550)</i>	<i>(n = 288)</i>	<i>(n = 262)</i>	<i>(n = 546)</i>	<i>(n = 256)</i>	<i>(n = 290)</i>
virologische respons	83	90	77	82	85	80
virologisch falen	9	4	15	4	3	6
tijdelijk werkzaam	4	2	5	2	3	2
niet werkzaam	6	2	10	2	0	4

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.

Discussie. Er is niet onderzocht met de combinatiepreparaten Eviplera® en Atripla®, maar met de afzonderlijke componenten rilpivirine/efavirenz, emtricitabine en tenofovir. De effectiviteit van Eviplera® t.o.v. Atripla® is dus niet aangetoond. Vanwege de bevindingen in het bio-equivalentie-onderzoek mag echter worden aangenomen dat de resultaten van de studies met de afzonderlijke geneesmiddelen ook gelden voor de combinatiepreparaten.

Toch is de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten onzeker. De geanalyseerde subgroep naar ≤ 100.000 versus > 100.000 kopieën/ml 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.

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 veel patiënten bij wie met rilpivirine geen virologische respons ontstond, was kruisresistentie ontstaan tegen de andere NNRTI's en tegen NRTI's.

Conclusie. Bij volwassenen, 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.

3b Ongunstige effecten

Evidentie. Er is geen studie met Eviplera[®], wel met de componenten ervan (gedurende 48 weken). Er is 1 studie met Atripla[®] (gedurende 48 weken; n = 203), en enkele met de componenten ervan. De bijwerkingen van Atripla[®] kwamen over het algemeen overeen met de bijwerkingen die in eerder onderzoek met de afzonderlijke componenten waren waargenomen. De rilpivirine-combinatie gaat gepaard met minder en minder ernstige bijwerkingen dan de efavirenz-combinatie (tabel 5 en 6). De psychische en de neurologische bijwerkingen van Atripla[®] worden vooral toegeschreven aan het bestanddeel efavirenz. De abnormale dromen worden toegeschreven aan emtricitabine en de nierfunctiestoornissen aan tenofovir.

Tabel 5. Bijwerkingen van Eviplera[®] en Atripla[®]^{8 12}

	<i>rilpivirine, emtricitabine en tenofovir (de componenten van Eviplera[®])</i>	<i>Atripla[®] (vaste combinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofovir)</i>
frequent	misselijkheid duizeligheid abnormale dromen hoofdpijn diarree slapeloosheid	psychische stoornissen zenuwstelselaandoeningen maagdarmstelselaandoeningen
ernstig	nierfunctiestoornis lactatacidose ernstige hepatomegalie met steatose en lipodystrofie	ernstige huidreacties neuropsychische bijwerkingen ernstige leverproblemen pancreatitis en lactatacidose

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

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

*Alle overlijdens waren niet gerelateerd aan de medicatie.

†P-waarde voor het verschil tussen de behandelgroepen: $\leq 0,05$.

Conclusie. In relatief kortdurende studies gaf het gebruik van de rilpivirine-combinatie Eviplera[®] minder vaak en minder ernstige bijwerkingen dan de efavirenz-combinatie Atripla[®].

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met Eviplera® en Atripla®*

	<i>emtricitabine</i>	<i>tenofovir</i>	<i>emtricitabine-tenofovir (Truvada)</i>	<i>efavirenz</i>	<i>efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®)</i>	<i>rilpivirine</i>	<i>rilpivirine-emtricitabine-tenofovir (Eviplera®)</i>
<i>beperkt</i>						2011	2011
<i>voldoende</i>	2003		2005		2007		
<i>ruim</i>		2002		1999			

*Beperkt: < 3 jaar op de markt of < 20.000 patiëntjaren. Voldoende: ≥ 3 jaar op de markt en > 20.000 patiëntjaren. Ruim: > 10 jaar op de markt. Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met Eviplera® is beperkt en die met Atripla® voldoende.

3c2 Toepasbaarheid^{8 12}

Eviplera® en Atripla® zijn geregistreerd voor verschillende groepen. Eviplera® is geregistreerd voor patiënten die niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen zijn behandeld en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml hebben. Atripla® is geregistreerd voor patiënten die worden behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen en daarbij een virusconcentratie < 50 kopieën/ml hebben. Deze geregistreerde indicaties zijn gebaseerd op de onderzoekspopulaties waarin de effectiviteit van Eviplera® resp. Atripla® is gebleken. De geregistreerde indicaties van de componenten bevatten geen beperking in wel/geen eerdere behandeling of in virusconcentratie. Ook de geregistreerde indicatie van Truvada® (emtricitabine en tenofovir) heeft die beperkingen niet.

De richtlijn gaat in haar aanbeveling voor de combinatie efavirenz-emtricitabine-tenofovir (de componenten van Atripla®) niet buiten de geregistreerde indicatie, omdat de merknaam Atripla® er niet wordt genoemd, maar alleen de aanbeveling het aantal tabletten/dag laag te houden. In de Nederlandse praktijk werd in 2010 Atripla® of Truvada®+efavirenz gebruikt door 60% van de niet eerder behandelde volwassen patiënten met een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml (bron: dossier).

Specifieke groepen. Eviplera® en Atripla® zijn niet geregistreerd voor gebruik door kinderen (< 18 jaar). Ze mogen niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (tenzij strikt noodzakelijk) of in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. De middelen zijn niet onderzocht bij patiënten > 65 jaar, die een vergrote kans hebben op verminderde lever- of nierfunctie. De middelen worden niet aanbevolen bij matig-ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 50 ml/min) en bij ernstige leverfunctiestoornissen.

Contra-indicaties en interacties. Er kan een contra-indicatie zijn bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen, vanwege de interacties van de afzonderlijke bestanddelen met vele andere geneesmiddelen en de onmogelijkheid om de dosering van de afzonderlijke bestanddelen in Eviplera® en Atripla® te variëren. Zowel rilpivirine als efavirenz wordt vooral door cytochroom P450 gemetaboliseerd. Er is interactie (lees: hogere of lagere plasmaspiegel en activiteit) bij gelijktijdig gebruik van andere middelen die het CYP3A-enzym remmen of induceren.

Conclusie. Eviplera® en Atripla® zijn geregistreerd voor verschillende groepen. Beide middelen zijn niet te gebruiken door kinderen en niet bij ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. Van beide producten zijn interacties met andere geneesmiddelen bekend.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van Eviplera® en Atripla®

	<i>Eviplera®</i>	<i>Atripla®</i>
<i>toedieningswijze</i>	per os	per os
<i>toedieningsfrequentie</i>	1 dd 1	1 dd 1

Conclusie. Eviplera® en Atripla® worden beide éénmaal per dag ingenomen als tablet. Het gebruiksgemak is hiermee gelijk.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

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

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Rilpivirine in combinatie met de frequent gebruikte NRTI-backbone: emtricitabine/tenofovir (Eviplera®) is een effectieve antiretrovirale behandeling met vergelijkbare werkzaamheid met efavirenz in combinatie met dezelfde NRTI-backbone (Atripla®) voor patiënten met baseline virale belasting van ≤ 100.000 HIV-1 RNA kopieën/ml.

In direct vergelijkende klinische studies was Eviplera® non-inferieur aan de standaardbehandeling met Atripla®.

Een significant verschil in het optreden van belastende bijwerkingen (graad ≥ 2) werd aangetoond ten gunste van Eviplera®. Minder patiënten discontinueerden Eviplera® behandeling om reden van bijwerkingen of andere reden. Ten opzichte van Atripla® heeft Eviplera® een gunstig effect op het serum lipiden profiel. Een aantal resistentie-geassocieerde mutaties is bij beide behandelingen bekend en dient betrokken te worden bij de behandelkeuze voor individuele patiënten.

Beide behandelingen zijn in ‘single tablet regimens’ beschikbaar en voldoen aan de wens van patiënten en behandelaren voor een effectieve éénmaal daagse antiretrovirale behandeling.

Door een gunstiger bijwerkingenprofiel kan de ‘single tablet regimen’ Eviplera® bij de lange-termijn behandeling van antiretroviraal behandel-naïeve patiënten met een virale belasting van ≤ 100.000 HIV RNA-kopieën/ml een belangrijke toevoeging zijn.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De virologische repons bij gebruik van de rilpivirine-combinatie Eviplera® is in dezelfde orde van grootte als bij gebruik van de efavirenz-combinatie Atripla®. De betrouwbaarheid van de onderliggende analyse in de subgroep patiënten met een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml, 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. Bij virologisch falen op de rilpivirine-combinatie was vaker kruisresistentie ontstaan tegen de andere NNRTI's en ook tegen NRTI's, dan bij virologisch falen op de efavirenz-combinatie.

Het bijwerkingenprofiel van de rilpivirine-combinatie is inderdaad gunstiger. De ervaring met Eviplera® is echter nog beperkt, terwijl Atripla® al langer wordt gebruikt.

Tenslotte is Eviplera® niet toepasbaar bij kinderen en niet bij volwassenen die eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld of die een virusconcentratie > 100.000 kopieën/ml hebben.

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-naive 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-naive 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 Eviplera. Londen: European Medicines Agency; 2011.
 - 8 Eviplera. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2011.
 - 9 MacArthur RD. Clinical Trial report: TMC278 (rilpivirine) versus efavirenz as initial therapy in treatment naive hiv-1-infected patients. Curr Infect Dis Resp. 2011;13:1-3.
 - 10 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.
 - 11 Farmacotherapeutisch rapport rilpivirine (Edurant®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'. Diemen: CVZ; 2012.
 - 12 Atripla. Bijlage 1, samenvatting van productkenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2011.

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. Het combinatiepreparaat Eviplera® (emtricitabine-tenofovir-rilpivirine) is geregistreerd voor therapienaïeve volwassenen met hiv-1-infectie en een virusconcentratie ≤ 100.000 kopieën/ml. Rilpivirine onderdrukt de virusconcentratie ongeveer even veel als 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.

Kostenconsequentieraming van opname van rilpivirine/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Eviplera®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

5

1. Inleiding

10 In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als rilpivirine/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Eviplera®) wordt opgenomen op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie. Eventuele kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget worden hierbij niet meegenomen.

Geregistreerde indicatie en therapeutische plaatsbepaling

15 Rilpivirine/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Eviplera®) is geregistreerd voor 'de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) bij nog niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen behandelde volwassen patiënten met een virusbelasting van ≤ 100.000 HIV-1 RNA-kopieën/ml'.¹

20 De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft vastgesteld dat rilpivirine/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Eviplera®) voor de behandeling van HIV-1 infectie bij patiënten met bovengenoemde kenmerken een *therapeutisch gelijke waarde* heeft ten opzichte van efavirenz/emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Atripla®).² Atripla® is geregistreerd voor volwassen patiënten met virussuppressie tot concentraties van < 50 kopieën/ml gedurende minstens drie maanden combinatietherapie.³ Het is daarmee niet geregistreerd voor behandeling van behandelnaïeve patiënten. De losse componenten van Atripla®, emtricitabine (Emtriva®), efavirenz (Stocrin®) en emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Truvada®), zijn wel voor deze indicatie geregistreerd.

30 Volgens de Nederlandse Richtlijnen wordt de keuze voor behandeling bepaald op de factoren virologische effectiviteit, toxiciteit, aantal tabletten en doseerfrequentie per dag, interacties, gevoeligheid van het virus en comorbiditeiten⁴.

Volgens deze richtlijnen worden voor volwassen patiënten met hiv-infectie die niet eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld, de volgende combinaties aanbevolen:

- 35 - 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/tenofovirdisoproxil/efavirenz
 - emtricitabine/tenofovirdisoproxil, atazanavir en ritonavir
 - emtricitabine/tenofovirdisoproxil, darunavir en ritonavir.

40 2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

45 Om de omvang van de kosten van toepassing van Eviplera® in te schatten wordt een schatting gemaakt van het aantal potentiële patiënten dat hiermee behandeld zal gaan worden. Hierbij wordt uitgegaan van het aantal patiënten dat aan de geregistreerde indicatie voldoet: patiënten met virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml, die starten met een eerste cART regime.

50 In Nederland wordt door de Stichting HIV Monitoring (SHM) de HIV patiëntenpopulatie en gebruik van antiretrovirale middelen geregistreerd en in jaarlijkse rapporten gepresenteerd⁶. Sinds 2005 lijkt het aantal nieuwe diagnoses van HIV gestabiliseerd^{5,6}. Uit cijfers van de SHM over de afgelopen 3 jaar valt op te maken dat per jaar gemiddeld 1215 nieuw gediagnosticeerde patiënten met HIV infectie startten met antiretrovirale therapie (cART). Van deze groep patiënten heeft ongeveer de helft een virale belasting van ≤ 100.000 kopieën/ml⁷. Dit is de groep patiënten die volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking zouden komen voor behandeling met Eviplera®. In tabel 1 is een overzicht weergegeven met cijfers van deze subgroep patiënten die tussen 2008-2010 zijn gestart met cART, uitgesplitst naar behandeling⁷.

55 Aangezien de cijfers van 2010 mogelijk nog niet compleet waren, is voor de berekening van het aantal patiënten dat voldoet aan de geregistreerde indicatie uitgegaan van het gemiddelde over deze 3 jaar. Verwacht wordt dat (afgerond) **605 nieuwe patiënten per jaar** aan de geregistreerde indicatie zullen voldoen en voor behandeling met Eviplera® in aanmerking zouden komen (tabel 2).

60

Tabel 1. Aantal patiënten met baseline virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml dat jaarlijks startte met een cART regime.

	2008		2009		2010		Totaal	Gemiddeld
	N	%	N	%	N	%	N	N
	575	100.0	649	100.0	587	100.0	1811	604
Truvada+ Stocrin & Atripla	287	49.9	386	59.5	355	60.5	1028	343
Truvada + Viramune	87	15.1	74	11.4	69	11.8	230	77
Truvada + Reyataz300	26	4.5	37	5.7	52	8.9	115	38
Combivir + Kaletra	43	7.5	38	5.9	23	3.9	104	35
Truvada + Kaletra	25	4.3	28	4.3	5	0.9	58	19
Truvada + Prezista400	4	0.7	4	0.6	39	6.6	47	16
Atripla + Kaletra	12	2.1	17	2.6	2	0.3	31	10
Kivexa + Stocrin	20	3.5	6	0.9	4	0.7	30	10
Atripla + Isentress	2	0.3	16	2.5	4	0.7	22	7
Kivexa + Viramune	5	0.9	9	1.4	8	1.4	22	7
Combivir + Viramune	12	2.1	3	0.5	5	0.9	20	7
Combivir + Invirase	11	1.9	8	1.2	2	0.3	21	7
Combivir + Stocrin	4	0.7	3	0.5	1	0.2	8	3
Kivexa + Reyataz300	3	0.5	3	0.5			6	2
Kivexa + Kaletra	3	0.5	1	0.2	1	0.2	5	2
Viread + Epivir + Stocrin	2	0.3	1	0.2	1	0.2	4	1
Truvada + Kaletra + Viramune	1	0.2					1	0
Other	28	5	15	2.1	16	2.5	59	20

5 off-label gebruik

Volgens door de fabrikant geraadpleegde experts, wordt pas overwogen om Eviplera in te zetten bij een hogere virale belasting of bij eerder virologisch falen als resultaten uit studies hiertoe aanleiding geven. Aan wordt gegeven dat alleen op grond van verschil in bijwerkingen wellicht in enkele gevallen zal worden overwogen te switchen naar behandeling met Eviplera. Off-label gebruik zal het CVZ in deze KCR buiten beschouwing laten.

Substitutie en Marktpenetratie

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Aangenomen wordt dat substitutie plaats zal vinden over de hele potentiële patiëntenpopulatie zoals boven gedefinieerd.
- Uit de studies blijkt hoge mate van therapietrouw. Dit is tevens noodzakelijk voor preventie van ontwikkeling van resistente HIV-stammen. Voor de berekening wordt uitgegaan van een therapietrouw van 100%
- HIV infectie wordt als chronische aandoening beschouwd. Behandeling met een cART regime dient dan ook als levenslang te worden ingezet. Hierbij dient switchen naar een ander cART regime te worden voorkomen, aangezien dit doorgaans leidt tot minder effectieve virologische suppressie. Voor de berekening wordt uitgegaan dat behandeling met Eviplera® levenslang is en niet gepaard gaat met switchen naar een ander regime. Het aantal patiënten dat met Eviplera® zal worden behandeld zal daardoor cumulatief toenemen (zie berekening tabel 4). Tevens wordt geen uitval meegenomen.
- De componenten waaruit Eviplera® is opgebouwd kunnen ook als losse monopreparaten worden gebruikt. Op deze wijze kan in geval van comorbiditeit en interacties de dosering van deze individuele componenten worden aangepast. Onduidelijk is wat het aandeel van de potentiële patiëntenpopulatie zal zijn wat in aanmerking zal gaan komen voor de monopreparaten ten opzichte van het combinatiepreparaat. Aangezien volgens de richtlijnen voorkeur bestaat voor combinatiepreparaten zal voor de berekening uit worden gegaan van volledige inzet van het combinatiepreparaat. De prijs van het losse component rilpivirine (Edurant®) in combinatie met de andere losse componenten (Truvada®) is gelijk aan het combinatiepreparaat Atripla® en daarmee budgetneutraal aan de huidige behandeling.
- Gezien het CFH oordeel therapeutisch gelijke waarde, zal worden uitgegaan van marktpenetratie van 20% in het eerste jaar, 40% in het tweede jaar tot maximaal 50% in het derde jaar.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor Eviplera® is 1 tablet per dag¹. Deze bevat 200 mg emtricitabine, 25 mg rilpivirine en 245 mg tenofoviridisoproxil. De aanbevolen dosering voor Atripla® is eveneens 1 tablet per dag³. Duur van gebruik van alle antiretrovirale behandelingen is levenslang.

Kosten

Om kosten te kunnen berekenen bij substitutie over de gehele groep patiënten met een virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml, is een gewogen gemiddelde behandelingsprijs per patiënt berekend (tabel 2). Hierbij is uitgegaan van toepassing van de cART middelen in 2010, zoals door SHM aangeleverd (zie tabel 1). De vermelde kosten per behandeling zijn allen gebaseerd op de apotheek inkoop prijzen (A.I.P.) van de Z-index van oktober 2011, en berekend per 30 dagen, inclusief eventuele kosten voor boosting.

In tabel 3 staan de gemiddelde kosten per patiënt per jaar vermeld per van Eviplera® en het gemiddelde van de huidige toegepaste behandelingen. Eviplera® kost €564 per patiënt per jaar minder dan de huidige gemiddelde behandeling.

Tabel 2: Berekening huidige gemiddelde behandelkosten per 30 dagen bij patiënten met HIV-infectie met virale belasting ≤ 100.000 kopieën, die starten met cART behandeling.

Behandelingen	A.I.P.	Aantal patiënten	Totale kosten/30 dgn
Atripla	€ 828,18	355	€ 294.004
Truvada + Viamune	€ 808,00	69	€ 55.752
Truvada + Reyataz300	€ 1.050,82	52	€ 54.643
Combivir + Kaletra	€ 863,86	23	€ 19.869
Truvada + Kaletra	€ 1.009,01	5	€ 5.045
Truvada + Prezista400	€ 1.054,74	39	€ 41.135
Atripla + Kaletra	€ 1.290,01	2	€ 2.580
Kivexa + Stocrin	€ 733,57	4	€ 2.934
Kivexa + Viamune	€ 714,07	8	€ 5.713
Atripla + Isentress	€ 1.585,83	4	€ 6.343
Combivir + Invirase	€ 729,60	2	€ 1.459
Combivir + Viamune	€ 662,85	5	€ 3.314
Kivexa + Kaletra	€ 915,08	1	€ 915
Combivir + Stocrin	€ 682,35	1	€ 682
Kivexa + Reyataz300	€ 956,89	0	€ 0
Viread + Epivir + Stocrin	€ 827,18	1	€ 827
Truvada + Kaletra + Viamune	€ 1.269,83	0	€ 0
Totaal		571	
Totale kosten/ 30 dagen			€ 495.215
Gemiddelde kosten/ patiënt/ 30 dagen			€ 867,28

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van Eviplera® en overige cART behandelingen bij patiënten met HIV-1 infectie met virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml.

	Eviplera®	Gewogen gemiddelde cART behandelingen**
Dagelijkse dosering*	1 tablet/ dag	Variabel
aantal tabletten/dag	1	Variabel
A.I.P. per 30 stuks	€ 821,03	Variabel
prijs per 30 dagen	€ 821,03	€ 867,28
Totale kosten/ patiënt /jaar	€ 9.996	€ 10.559

* gebaseerd op de aanbevolen doses van de SmPC

** op basis van aanbevolen dosis, AIP, en gewogen gemiddelde o.b.v. toepassing bij doelpopulatie in 2010 (zie tabel 1 en 2)

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 5 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer Eviplera® aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie HIV-1 infectie met een virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml. Hiertoe zijn in tabel 4 de cumulatieve potentiële patiëntenaantallen berekend.

Tabel 4: Schatting cumulatief aantal patiënten dat over 3 jaar zal worden behandeld met Eviplera®

Jaar	Potentieel aantal nieuwe patiënten	Marktpenetratie	Aantal patiënten behandeld met Eviplera®	Cumulatief met behandelde patiënten voorgaande jaren
2012	605	20%	121	121
2013	605	40%	242	363
2014	605	50%	303	666

Tabel 5: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Eviplera® aan het behandelarsenaal voor patiënten met HIV infectie en virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml die starten met cART behandeling.

Jaar	Aantal patiënten	Kosten Eviplera® per jaar (€9.996)	kosten cART per jaar (€ 10.559)	Totale kosten per jaar
2012	121	€ 1.209.516	€ 1.277.639	- € 68.123-
2013	363	€ 3.628.548	€ 3.832.917	- € 204.369
2014	666	€ 6.652.338	€ 7.027.015	- € 374.677
Geschatte besparingen Eviplera® 3 jaar na invoering				- € 375.000

Onzekerheid bestaat of substitutie plaats zal vinden over de hele groep patiënten binnen de geregistreerde indicatie, of alleen met Atripla®. Atripla® is slechts €85 per patiënt/jaar duurder dan Eviplera® en wordt bij ~60% van de patiënten toegepast. Besparingen zullen in dit scenario veel lager uitvallen tot maximaal €40.000 over 3 jaar.

4. Conclusies

Rekening houdend met een therapeutisch gelijke waarde en een maximale marktpenetratie van 50% zal opname op lijst 1B van het GVS van Eviplera® bij patiënten met HIV-1 infectie met een virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml die starten met antiretrovirale therapie, gepaard gaan met lichte besparingen ten laste van het farmaciebudget van maximaal €0,4 miljoen in 2014.

Aangezien het aantal behandelde patiënten cumulatief toe zal nemen, kan verwacht worden dat besparingen over tijd toe zullen nemen.

5. Referenties

¹ SmPC Rilpivirine emtricitabine tenofoviridisoproxil (Eviplera®). September 2011.

² Farmacotherapeutisch rapport Rilpivirine emtricitabine tenofoviridisoproxil (Eviplera®) bij de indicatie behandeling van HIV-1 infectie.

³ SmPC efavirenz emtricitabine tenofoviridisoproxil (Atripla®). Oktober 2009.

⁴ Nederlandse Vereniging van hiv-behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. Tilburg: NVHB; 2010 (laatste aanpassing: 2011). www.nvhb.nl/richtlijn/hiv

⁵ Op de Coul ELM (RIVM), Harbers MM (RIVM). Neemt het aantal mensen met aids en hiv-infectie toe of af? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Infectieziekten en parasitaire ziekten\Aids en hiv-infectie, 20 september 2010. Geraadpleegd maart 2012

⁶ Stichting HIV Monitoring (SHM). Monitoring report 2011 human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. 2011. www.hiv-monitoring.nl

⁷ Stichting HIV Monitoring (SHM). Toepassing cART regimes bij behandelnaïeve patiënten met virale belasting ≤ 100.000 kopieën/ml. November 2011