

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
P. Pasman

T +31 (0)20 797 8026

0530.2013110189

Datum 1 oktober 2013
Betreft GVS beoordeling elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir
(Stribild®)

Zaaknummer
2013042929

Onze referentie
2013110189

Uw referentie
Farma-3165500

Uw brief van
2 juli 2013

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 2 juli 2013 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het CVZ heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het farmacotherapeutische rapport en de kostenconsequentieraming die als bijlagen zijn toegevoegd.

Stribild® is geregistreerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen of die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild®. De dosering is 1 (een) tablet eenmaal per dag.

Uitkomsten beoordeling

Farmacotherapeutische waardebeoordeling

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft Stribild® een **gelijke therapeutische waarde** als efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) of als atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.

Bij de behandeling van therapie-ervaren patiënten met hiv-1 infectie heeft Stribild® een **therapeutische minderwaarde** ten opzichte van de gebruikelijke behandeling wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

Kostenconsequentieraming (KCR)

Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 10% tot 30% na 3 jaar bij therapie-naïeve patiënten zal opname van Stribild® op bijlage 1B van de Rzv gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van **€360.384 tot €926.701** voor therapie-naïeve patiënten per jaar in 2015. De populatie hiv-geïnfecteerden die al wel gediagnosticeerd maar nog niet worden behandeld zijn in deze berekening niet meegenomen vanwege twijfels over het

aantal patiënten dat zal gaan worden behandeld per jaar en de marktpenetratie van Stribild® bij deze patiënten.

Verder is het ook mogelijk dat therapie-ervaren patiënten zullen overstappen op Stribild®. CVZ schat dat dit op een termijn van 3 jaar kan leiden tot extra kosten in de orde van €150.000.

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv). Hiervoor is geen farmaco-economische evaluatie vereist.

Op grond van bovenstaande overwegingen kan elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) worden opgenomen op bijlage 1(B) van de Rzv. Opname in het GVS zal echter gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €360.384 tot €926.701 voor therapie-naïeve patiënten per jaar in 2015.

Gezien de conclusie van de WAR over de therapeutische waarde van dit middel, raadt het CVZ u aan de te verzekeren prestatie te beperken tot de groep patiënten die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen. Aanvullend kunt u een prijsafspraken overwegen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
1 oktober 2013

Onze referentie
2013110189

Farmacotherapeutisch rapport elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'

De Wetenschappelijke adviesraad (WAR) van het CVZ heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor de co-formulering van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir tablet (Stribild®) voor oraal gebruik.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is een directe vergelijking gemaakt met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en met atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir. Hierbij is de WAR tot onderstaande conclusies gekomen.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft de co-formulering van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) een therapeutische **gelijke waarde** ten opzichte van de vergeleken behandelingen. Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die al eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, heeft Stribild® een therapeutische **minderwaarde** in vergelijking met de standaardbehandeling wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens.

Stribild®. Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg elvitegravir, 150 mg cobicistat, 200 mg emtricitabine en 245 mg tenofovir disoproxil (overeenkomend met 300 mg tenofovir disoproxil fumarate of 136 mg tenofovir).

Geregistreerde indicatie. "Stribild® is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen of die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild®".

Dosering. 1 maal daags 1 tablet, met voedsel in te nemen.

Werkingsmechanisme. Elvitegravir is een hiv-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI). Cobicistat heeft zelf geen antiretrovirale eigenschappen, het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir via een selectieve remming van cytochroom P450 (CYP) 3A. Emtricitabine en tenofovir disoproxil remmen de activiteit van reverse-transcriptase, het hiv-enzym dat viraal RNA omzet naar viraal DNA, hiermee onderbreken ze de virusreproductie. De antiretrovirale middelen remmen het enzym op verschillende manieren. De combinatie werkt synergistisch.

Opmerking. Onlangs heeft de CHMP van de EMA een positief advies gegeven voor Tybost®, een mono preparaat met cobicistat alleen. Na de definitieve goedkeuring zal dit product ook op de Nederlandse markt verkrijgbaar zijn.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) is in twee direct vergelijkende studies onderzocht en vergeleken met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en met atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir bij hiv-patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen.

Bij de behandeling van therapie-naïeve patiënten met hiv-1 infectie is Stribild® in de fase 3 studies niet minder effectief dan de vergeleken behandelingen. De virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met een hiv-1 RNA concentratie van minder dan 50 kopieën per ml na 48 weken behandelen, is rond de 85% en vergelijkbaar tussen de verschillende onderzoeksarmen. Ook het aantal

CD4-T-lymfocyten verschillen niet significant tussen de behandelingen. Op week 96 kunnen deze effecten nog steeds worden gemeten. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

Ongunstige effecten. In de klinische studies zijn de gerapporteerde bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar tussen de verschillende onderzoeksarmen. Diarree en misselijkheid zijn de meest frequente bijwerkingen bij het gebruiken van Stribild®. Verder is bij dit middel een hogere frequentie van renale bijwerkingen geconstateerd. Het is nog onduidelijk welk(e) component(en) in Stribild® tot deze ernstige bijwerking leiden omdat deze niet afzonderlijk zijn onderzocht.

Ervaring. De klinische ervaring met Stribild® is beperkt, met Atripla® voldoende en met de combinatie ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® ook voldoende.

Toepasbaarheid. In tegenstelling tot Stribild® is Atripla® niet geregistreerd voor gebruik bij therapie-naïeve patiënten. Beide middelen zijn niet bestemd voor patiënten <18 jaar. Er zijn verschillen in contra-indicaties en interactiepatroon tussen Stribild® en de vergeleken behandelingen. Deze middelen zijn niet onderzocht bij patiënten >65 jaar, die een vergrote kans hebben op verminderde lever- of nierfunctie. Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min en Atripla® wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van lager dan 50 ml/min. Dosisaanpassing van de individuele componenten is in een co-formulering niet mogelijk.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak tussen Stribild®, Atripla® en ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® is vergelijkbaar. Alle middelen worden eenmaal per dag oraal ingenomen.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft Stribild® een gelijke therapeutische waarde als Atripla® of als atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.

Bij de behandeling van therapie-ervaren patiënten met hiv-1 infectie heeft Stribild® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

1. Aandoening ^{1 2 3 4}

Ontstaanswijze. Infectie met hiv-1 leidt tot opportunistische infecties en maligniteiten door de 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 virus gebruik van virale enzymen, zoals reverse-transcriptase (voor de omzetting van viraal RNA naar viraal DNA), integrase (voor de insertie van viraal DNA in het genoom van de gastheercel) en protease (voor de omzetting van viraal mRNA naar viraal eiwit). Deze vormen aangrijpingspunten voor behandeling. Bij de vermenigvuldiging ontstaan mutaties. Hierdoor worden virussen op den duur resistent tegen toegepaste behandeling.

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 (*acquired immunodeficiency syndrome*).

Prevalentie/incidentie. In Nederland waren medio 2012 bijna 20.000 mensen geïnfecteerd met hiv-1. Van hen waren 16.169 patiënten onder controle in een van de 26 hiv-behandelcentra. Van deze groep was bijna 99% ≥ 18 jaar en bijna een derde ≥ 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 primaire doelen van het starten van de behandeling bij hiv-geïnfecteerde patiënten zijn:

- verminderen van hiv geassocieerde morbiditeit en verlenging/kwaliteit van de overleving
- herstel en behoud van de immunologische functie
- een maximale en aanhoudende suppressie van plasma hiv concentratie (*viral load*)
- voorkomen van hiv overdracht.

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, hepatitis C of nefropathie.

De behandeling werkt het beste als tegelijk verschillende soorten hiv-remmers worden gegeven (combinatie antiretrovirale therapie; cART), 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.

De Nederlandse richtlijn³ geeft aan dat de aanbevelingen in de Amerikaanse (DHHS) richtlijn⁴ als leidraad zijn overgenomen, op twee uitzonderingen na:

- 1) Op basis van kostenoverwegingen verdient abacavir-lamivudine (Kivexa®) de voorkeur bij een specifieke patiëntengroep^a en
- 2) de combinatie emtricitabine-tenofovir-raltegravir wordt niet als eerste keus combinatie aanbevolen omdat deze combinatie tweemaal daags moet worden gedoseerd, in Nederland geeft men de voorkeur aan een eenmaal daags regime vanwege een betere therapietrouw.

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

- voorkeur (op grond van kostenoverwegingen): een combinatie met abacavir-lamivudine (Kivexa®) bij een specifieke patiëntengroep^a;
- emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®);
- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir;
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir.

Voor de antiretrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten (therapie-ervaren patiënten) verwijst de Nederlandse beroepsgroep ook naar de Amerikaanse richtlijn.⁴

Het ontwerpen van een nieuwe behandelstrategie is complex, daarom geeft de richtlijn geen voorkeur aan voor een specifieke combinatie. Afhankelijk van de individuele situatie van de patiënt bestaat het

^a virusconcentratie < 100.000 kopieën/ml, laag ($< 20\%$) 10-jaarsrisico op coronaire hartziekte, geen drager van het hepatitis B virus (HBV) en een negatieve HLA-B5701-status.

nieuwe regime uit tenminste 2 (en bij voorkeur 3) volledig actieve middelen. Met actief wordt bedoeld dat antiretrovirale activiteit van dat middel kan worden verwacht bij die patiënt op basis van de behandelhistorie, het resistentiepatroon, en/of er sprake is van een nieuwe werkingsmechanisme.

Op dit moment (augustus 2013) hebben de volgende hiv-remmers een handelsvergunning voor de Nederlandse markt.

Tabel 1. Hiv-remmers in Nederland	
monopreparaten	Combinatiepreparaten
nucleoside/nucleotide reverse-transcriptaseremmers; NRTI's	2 NRTI's
abacavir (Ziagen®)	abacavir-lamivudine (Kivexa®)
didanosine (Videx®)	emtricitabine-tenofovir (Truvada®)
emtricitabine (FTC, Emtriva®)	lamivudine-zidovudine (Combivir®)
lamivudine (3TC, Epivir®)	
stavudine (Zerit®)	3 NRTI's
tenofovir (Viread®)	abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®)
zidovudine (Retrovir®)	
non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers; NNRTI's	2 NRTI's + 1 NNRTI
efavirenz (Stocrin®)	emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®)
etravirine (Intelence®)	emtricitabine-tenofovir-rilpivirine (Eviplera®)
nevirapine (Viramune®)	
rilpivirine (Eduvant®)	
proteaseremmers; PI's	versterkte ('gebooste') PI
atazanavir (Reyataz®)	lopinavir-ritonavir (Kaletra®)
darunavir (Prezista®)	
fosamprenavir (Telzir®)	
indinavir (Crixivan®)	
nelfinavir (Viracept®)	
ritonavir (Norvir®)	
saquinavir (Invirase®)	
tipranavir (Aptivus®)	
overige monopreparaten	2 NRTI's + 1 versterkte ('gebooste') integraseremmer
entreeërmer/fusieërmer: enfuvirtide (Fuzeon®)	elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®; huidige beoordeling)
entreeërmer/coreceptorantagonist: maraviroc (Celsentri®)	
integraseremmer: raltegravir (Isentress®)	

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Stribild® is geregistreerd voor de behandeling van een hiv-1-infectie bij volwassenen die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen **of** die zijn geïnfecteerd met hiv-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild®. Uit het tweede deel van de zin kan geconcludeerd worden dat het ook om patiënten gaat die eerder behandeld zijn met antiretrovirale behandeling(en).

Therapienaïeve patiëntengroep:

De standaardbehandeling voor deze groep is volgens de geldende richtlijn een combinatiebehandeling met:

- voorkeur (op grond van kostenoverwegingen): abacavir-lamivudine (Kivexa®), mits laag risico op coronaire hartziekte, geen HBV-dragerschap en negatieve HLA-B5701-status en een virusconcentratie <100.000 kopieën/ml;
- emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®);
- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir;
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir.

Op basis van deze standaardbehandelingen zou Stribild® ook vergeleken moeten worden met een voorkeursbehandeling met abacavir-lamivudine (Kivexa®) voor de subgroep die voldoet aan bovenstaande voorwaarden.^{5 6} Deze vergelijking is echter weinig zinvol, omdat de vaste combinatie met abacavir en lamivudine in de Nederlandse praktijk nauwelijks wordt gebruikt. Kivexa® wordt voorgeschreven aan slechts 2% van niet eerder behandelde patiënten met een virusconcentratie van <100.000 kopieën/ml (cijfers 2011).² Daarnaast zijn er geen studiegegevens beschikbaar op basis waarvan Stribild® kan worden vergeleken met de vaste combinatie met abacavir en lamivudine. Een vergelijking met raltegravir (net als elvitegravir ook een integraseremmer/INSTI) is evenmin aan de orde, omdat een combinatiebehandeling met raltegravir niet als eerste keus combinatie wordt aanbevolen.

Voor de therapie-naïeve patiënten zou Stribild® daarom vergeleken moeten worden met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®), met emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir en met emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir.

Ervaren patiëntengroep:

Bij een patiënt die al bekend is met antiretrovirale behandeling is de (switch naar een andere) combinatiebehandeling sterk individueel gericht. Er is niet een specifieke behandeling die de voorkeur heeft. Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die al antiretrovirale middelen gebruiken, zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir dient Stribild® daarom te worden vergeleken met de gebruikelijke behandeling (een op het individu gerichte behandeling).

2b. Relevante uitkomstmaten

Geaccepteerde surrogaat-uitkomstmaten voor effectiviteit van antiretrovirale middelen zijn de virusconcentratie (hiv-1 RNA) en het aantal CD4-T-cellen.⁷ 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'). Andere klinisch relevante uitkomstmaten zijn opportunistische infecties en hiv-gerelateerde maligniteiten.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de SPC (1B-tekst) van het registratiedossier, de EPAR en resultaten van klinische studies die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 03-07-2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: (elvitegravir AND cobicistat) OR Stribild. Er werden geen relevante klinische trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 2-4 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>patiënten</i> <i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>Kans op bias</i>
Sax 2012 [8] (GS-US-236-102; NCT 01095796)	Fase 3 dubbel blind RCT, noord Amerika (A2) [mITT, non-inferioriteit; marge 12%]	Randomisatie: 707 Met ten minste 1 dosis (mITT): 700	Therapie-naïeve ptn (≥18 jaar; gemiddeld 38±10.5; 89% man; 63% blank) met plasma hiv-1 RNA concentratie ≥ 5000 kopieën/ml, GFR ≥70 ml/min. Sensitief	*EVG/COBI/FTC/TDF 1dd met voedsel (n=348) versus **EFV/FTC/TDF voor de nacht (n=352). Beide armen krijgen ook een placebo tablet om het verschil in inname moment te maskeren.	48 weken (na evaluatie primaire eindpunt wordt pt gevolgd tot 192 weken; ook data op week 96)	1 ^e : % ptn met virologische respons (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën per ml) op week 48. 2 ^e : virologisch respons (zie boven) op week 96; verandering CD4 cellen	

			voor EFV, FTC en TDF.			(week 48 en 96) tov baseline.
DeJesus 2012 [9]	Fase 3 dubbel blind RCT, noord Amerika (A2) [mITT, non- inferioriteit; marge 12%]	Rando- misatie: 715 Met ten minste 1 dosis (mITT): 708	Therapie- naïeve ptn (≥18 jaar; gemiddeld 38±10.2; 90% man; 74% blank) met plasma hiv-1 RNA concentratie ≥ 5000 kopieën/ml, GFR ≥70 ml/min. Sensitief voor ATV, FTC en TDF.	*EVG/COBI/FTC/TDF 1dd met voedsel (n=353) versus ***ATV(r)/FTC/TDF 1dd (n=355) Beide armen krijgen ook matching placebo tabletten.	48 weken (na evaluatie primaire eindpunt wordt pt gevolgd tot 192 weken; ook data op week 96)	% ptn met virologische respons (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) op week 48. 2°: virologisch respons (zie boven) op week 96; verandering CD4 cellen (week 48 en 96) tov baseline.
Zolopa 2013 [10]	Zie GS-US- 236-102 onder Sax			EVG/COBI/FTC/TDF versus EFV/FTC/TDF	96 weken	
Rockstroh 2013 [11]	Zie GS-US- 236-103 onder DeJesus			EVG/COBI/FTC/TDF versus ATV(r)/FTC/TDF	96 weken	

* EVG/COBI/FTC/TDF: elvitegravir(150mg)-cobicistat(150mg)-emtricitabine(200 mg)-tenofovir(300 mg) = Stribild®
** EFV/FTC/TDF: efavirenz (150 mg) – emtricitabine (200 mg) –tenofovir (300 mg) = Atripla®
*** ATV(r)/FTC/TDF: atazanavir (300 mg)- ritonavir (100 mg) - emtricitabine (200 mg) – tenofovir (300 mg) = ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada®

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Molina 2012 [12]	Gebruikte interventie (ATV(r) of LOP(r) in combinatie met elvitegravir) komt niet overeen met de samenstelling van Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir). Alle patiënten ontvangen een basale behandeling (atazanavir of lopinavir geboost met ritonavir). Daarbij krijgt de ene arm elvitegravir 1 maal daags plus een placebo tablet (maskeren van verschil in doseringen) en de andere arm raltegravir 2 maal daags.
Elion 2013 [13]	Gebruikte interventie (PI(r) plus elvitegravir) komt niet overeen met de samenstelling van Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir). Onderzochte interventie is elvitegravir in combinatie met een ritonavir-gebooste protease remmer. Comparator: raltegravir.

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Stribild®. Assessment report (EPAR) [14]	CHMP/EMA, Londen, 2013
Stribild®. Samenvatting van product kenmerken (SPC) [15]	CHMP/EMA, Londen, 2013
Guideline on the clinical development of medicinal products for	CHMP/EMA, Londen, 2008

the treatment of hiv infection (EMA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 1) [7]	
Hiv richtlijn [3]	Nederlandse Vereniging van hiv-behandelaren (NVHB). Tilburg, 2013
Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [4]	US Department of Health and Human Services (DHSS), Verenigde Staten, 2013.
CFH rapport Edurant® [5]	CVZ, Diemen, 2012
CFH rapport Eviplera® [6]	CVZ, Diemen, 2012
Clinical use of HIV integrase inhibitors. A systematic review and meta-analysis. Messiaen et al. [16]	Plos One. 2013

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (EVG/COBI/FTC/TDF; Stribild®) is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Evidentie

Tabel 5. Gunstige effecten van Stribild® (EVG/COBI/FTC/TDF) en vergeleken behandelingen, bij therapienaïeve patiënten met hiv-1 infectie.

	studie GS-US-236-102 (Sax [8], Zolopa [10] en EPAR Stribild® [14])				studie GS-US-236-0103 (DeJesus [9], Rockstroh [11] en EPAR Stribild® 14))			
	Stribild® (n = 348 mITT)	Atripla® (n = 352 mITT)	Vershil (95% BI)	p	Stribild® (n = 353)	ATV(r)/FTC/TDF (n = 355)	Vershil (95% BI)	p
<i>primair eindpunt van de studie:</i>								
% patiënten met een hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën/ml op week 48 *	87,6% (305/348)	84,1% (296/352)	3,6% (-1,6 tot 8,8)	0.17	89,5% (316/353)	86,8% (308/355)	3.0% (-1,9 tot 7,8)	NB
<i>secundaire eindpunten van de studie:</i>								
% patiënten met een hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën/ml op week 96	84,2% (293/348)	81,5% (287/352)	2,7% (-2,9 tot 8,3%)	NB	83,3% (294/353)	82,3% (292/355)	1,1% (-4,5 tot 6,7)	NB
Gemiddelde aantal CD4 cellen per mm ³ op week 48	239	206	NB	0.009	207	211	NB	
Gemiddelde aantal CD4 cellen per mm ³ op week 96	295	273	NB	0.19	256	261	NB	

Stribild®: EVG/COBI/FTC/TDF = elvitegravir/cobicistat plus emtricitabine-tenofovir

Atripla®: EFV/FTC/TDF = efavirenz plus emtricitabine-tenofovir

ATV(r)/FTC/TDF= atazanavir/ritonavir plus emtricitabine-tenofovir

* gemiste data worden beschouwd als eindpunt niet bereikt ('failure'). NB: niet bekend

Voor de groep **therapie-ervaren patiënten** (patiënten die eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen) zijn er geen klinische studies gepubliceerd waarin Stribild® is onderzocht. Voor het registratietraject vermeldt de EPAR een niet gepubliceerde fase 3 onderzoek (GS-US-183-0145; NTC00707733; ritonavir gebooste elvitegravir versus raltegravir).¹⁷ Deze wordt door de CHMP als een ondersteunende studie beschouwd. Op de website van www.clinicaltrials.gov waar het protocol van deze studie is te vinden staat vermeld dat deze studie is beëindigd vanwege een dalend aantal patiënten met niet-onderdrukte viraemie waardoor er te weinig patiënten zijn voor de inclusie. Daarom zal de sponsor (registratiehouder van Stribild®, Gilead) data van deze studie combineren met een andere studie (GS-US-183-0144). Hiervan zijn er geen resultaten gepubliceerd.

Beide fase 3 onderzoeken met therapie-naïeve patiënten (GU-US-236-102 en GS-US-236-103) uitsluiten mensen:

- met een verminderde nierfunctie (geschatte GFR < 70 ml/min volgens de Cockcroft Gault formule).
- met een afwijkende waarde voor lever transaminases (aspartaat aminotransferase [ASAT] en alanine aminotransferase [ALAT] > 5X ULN)
- die aids hebben (diagnose gesteld binnen 30 dagen voor de screening)
- die behandeld is of wordt voor hepatitis C
- met een geïmplanteerde defibrillator of pacemaker.

De effectiviteit van Stribild® in deze patiëntengroepen is daarom niet bekend.

Extrapolatie

Therapienaïeve patiënten

Bij de behandeling van een hiv-1 infectie bij volwassenen die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen is Stribild® vergeleken met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®) (studie GS-US-236-102; Sax et al) en met emtricitabine-tenofovir-atazanavir-ritonavir (studie GS-US-236-103; DeJesus et al). Stribild® is echter niet in een klinische studie direct vergeleken met emtricitabine-tenofovir-darunavir-ritonavir.

In de Nederlandse praktijk wordt emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®) het meest voorgeschreven (50%), gevolgd door emtricitabine-tenofovir-darunavir-ritonavir (15%) en emtricitabine-tenofovir-atazanavir-ritonavir (10%) (SHM cijfers 2011).² De vergelijkende behandelingen in de twee klinische studies waarbij Stribild® is onderzocht (studie 102 en 103) betreffen 60% van de behandeling van de therapie-naïeve patiëntenpopulatie. Vraag is of informatie over de vergelijking met darunavir nog vereist is.

In de DHHS guidelines (onder initiële hiv-1 behandeling bij volwassenen op pagina F-3) is het volgende vermeld: *RTV^b-boosted darunavir (DRV/r) shares many of the characteristics of boosted ATV, but does not cause hyperbilirubinemia and can be given with acid-reducing agents. There are no fully-powered clinical trials that compare the virologic efficacy of DRV/r and ATV/r. One small study found that these boosted-PIs had comparable effects on lipids.¹⁸ Both ATV/r and DRV/r can be given once daily.* Ook al is een klasse effect tussen atazanavir en darunavir niet aangetoond, deze 2 middelen delen vele karakteristieken. Omdat er wel onderzoeksgegevens beschikbaar zijn voor de vergelijking met atazanavir, er geen aanwijzingen zijn dat de werkzaamheid bij darunavir in dit geval wezenlijk anders zal zijn, vindt de WAR het ontbreken van een vergelijking met darunavir aanvaardbaar.

Therapie-ervaren patiënten

Zoals eerder vermeld zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar waarbij Stribild® is onderzocht in hiv-patiënten die al eerder behandeld zijn met antiretrovirale middelen. Ondanks dit heeft de registratieautoriteit haar goedkeuring verleend voor deze toepassing en wel op basis van indirecte bewijzen.

De EMA/CHMP baseert zijn conclusie op een fase 3 onderzoek waarbij elvitegravir wordt onderzocht, maar niet als de vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir zoals aanwezig in Stribild®. Een andere reden is dat de EMA/CHMP de werkzaamheid van Stribild® gelijk stelt met die van Atripla, ook voor patiënten die niet in de studies zijn onderzocht. Deze twee redenen worden hieronder verder besproken:

1. In een niet gepubliceerde fase 3 onderzoek (GS-US-183-0145; NTC00707733) wordt ritonavir gebooste elvitegravir vergeleken met raltegravir in aanwezigheid van een *background regimen*. De *background regimen* (BR) wordt samengesteld door de onderzoeker op basis van de virale resistentie

^b RTV: ritonavir. DRV/r: ritonavir gebooste darunavir. ATV: atazanavir.

en bevat een volledig actieve ritonavir gebooste proteaseremmer in combinatie met een derde antiretrovirale middel.

Behandelarm 1: (Ritonavir-gebooste) elvitegravir + BR

Behandelarm 2: Raltegravir 400 mg 2 maal daags + BR

Onderzochte patiënten zijn volwassenen met hiv-1 infectie die ten minste 6 maanden met antiretrovirale middelen zijn behandeld, of patiënten met een (gedocumenteerde) resistentie. Op week 48 is de effectiviteit tussen beide onderzoeksarmen vergelijkbaar (non-inferieur).

Omdat de vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir, zoals aanwezig in Stribild®, niet is onderzocht is het onduidelijk of en hoe werkzaam Stribild® is in de therapie-ervaren patiënten populatie.

2. Stribild® is in GS-US-236-0102 (Sax et al) vergeleken met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) in therapienaïeve patiënten. Atripla® is echter in Europa niet geregistreerd voor een toepassing bij hiv-patiënten, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen.

Therapeutische indicatie van Atripla® (SPC)¹⁹:

Atripla® is geïndiceerd voor de behandeling van infectie met humaan immunodeficiëntievirus-1 (HIV-1) bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder met een virussuppressie tot HIV-1-RNAconcentraties < 50 kopieën/ml onder hun huidige antiretrovirale combinatietherapie gedurende meer dan drie maanden.

In de EPAR is aandacht geschonken aan het feit dat Stribild® vergeleken is met Atripla® bij therapienaïeve patiënten, terwijl Atripla® niet geregistreerd is voor deze groep (zie pagina 99/147 en 100/147 van de EPAR). De EMA heeft toen de werkzaamheid van Atripla® bij therapienaïeve patiënten verder onderzocht. Via indirecte vergelijkingen heeft de CHMP vervolgens vastgesteld dat de vergelijking van Stribild® en Atripla® adequaat is.

De WAR deelt de conclusie dat Atripla® als vergelijkende behandeling acceptabel is; Atripla® is in Nederland immers ook in de behandelrichtlijn aanbevolen bij hiv-geïnfecteerden die niet eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld.

De gevonden resultaten zijn echter beperkt tot de onderzochte populatie van therapienaïeve patiënten. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® in therapie-ervaren patiënten aantonen. Het feit dat Atripla® werkzaam is bij therapienaïeve én therapie-ervaren hiv-1 geïnfecteerden en het feit dat Stribild® even werkzaam (non-inferieur) is aan Atripla® bij therapienaïeve patiënten houdt niet in dat de werkzaamheid van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten eveneens is aangetoond. Hier ontbreekt aan onderzoeksgegevens.

Discussie

In de klinische onderzoeken bereikte de meeste patiënten binnen 16 weken na het starten van een antiretrovirale behandeling een hiv-1 RNA concentratie van < 50 kopieën per ml, in de Stribild® groep wordt deze primaire uitkomstmaat iets eerder bereikt dan in de controle groep met Atripla® of met atazanavir/ritonavir plus emtricitabine-tenofovir. Omdat de behandeling van hiv-1 infectie een langdurige virusonderdrukking beoogt, is de klinische relevantie van deze observatie zeer beperkt.

Na 48 weken (10 maanden) bereikte meer dan 85% van de Stribild® gebruikers de virologisch respons (hiv-1 RNA van <50 kopieën per ml). Dit effect is op week 96 (1 jaar en 10 maanden) nog steeds meetbaar.

De gemiddelde toename in CD4 T-lymfocyten in het bloed van de patiënt zijn op de meeste meetmomenten nauwelijks verschillend tussen de interventiearm en de controle arm van de studies. Alleen op t=48 weken meldt Sax (studie 102) een klein maar significant verschil. De gemiddelde CD4 cellen in de Stribild® groep (EVG/COBI/ FTC/TDF) was hoger dan in de Atripla® groep (EFV/FTC/TDF): 239 cellen per microliter versus 206 cellen per microliter (p = 0,009). In het studieprotocol, waarbij ook resultaten zijn vermeld aan de hand van een analyse met iets andere patiëntenaantallen, is het effect eerder andersom. Op week 96 kan een significant verschil in het aantal CD4 cellen niet meer worden gemeten. De analyse van Sax over een verschil in het aantal CD4 cellen op week 48 lijkt daarom op een incidentele toevalsbevinding.

Er zijn geen data beschikbaar over opportunistische infecties en hiv-gerelateerde maligniteiten in patiënten die Stribild® als antiretrovirale therapie gebruiken.

Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® in hiv-patiënten die al eerder zijn behandeld met andere antiretrovirale middelen aantonen. De effectiviteit van Stribild® in therapie-ervaren patiënten is daarom niet aangetoond.

Conclusie

De vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) is in twee direct vergelijkende studies onderzocht en vergeleken met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en met atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir bij hiv-patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen.

Bij de behandeling van therapie-naïeve patiënten met hiv-1 infectie is Stribild® in de fase 3 studies niet minder effectief dan de vergeleken behandelingen. De virologische respons, gedefinieerd als het percentage patiënten met een hiv-1 RNA concentratie van minder dan 50 kopieën per ml na 48 weken behandelen, is rond de 85% en vergelijkbaar tussen de verschillende onderzoeksarmen. Ook het aantal CD4-T-lymfocyten verschillen niet significant tussen de behandelingen. Op week 96 kunnen deze effecten nog steeds worden gemeten.

Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

3b Ongunstige effecten

Evidentie

Meer dan 90% van de onderzochte patiëntenpopulatie ervaart een bijwerking tijdens de behandeling (*treatment-emergent adverse event*). In de tabel hieronder (Bron: EPAR van Stribild) zijn de gemelde bijwerkingen zowel bij Stribild® (QUAD) als bij de vergeleken behandelingen (ATR=Atripla® voor GS-US-236-0102; ATV/r+TVD= ritonavir gebootste atazanavir met Truvada® voor GS-US-236-0103) getoond.

Table 68. GS-US-236-0102, 0103, 0104: Treatment-Emergent Adverse Events Reported for at Least 5% of Subjects in Any Treatment Group (Safety Analysis Set).

Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term ^{a, b, c}	QUAD 236-0102, 0103, 0104 (N=749)	ATR 236-0102, 0104 (N=375)	ATV/r + TVD 236-0103 (N=355)
Number of Subjects Experiencing Any Treatment-Emergent Adverse Event	694 (92.7%)	355 (94.7%)	333 (93.8%)
Eye Disorders	41 (5.5%)	25 (6.7%)	78 (22.0%)
Ocular Icterus	2 (0.3%)	0	51 (14.4%)
Gastrointestinal Disorders	403 (53.8%)	168 (44.8%)	201 (56.6%)
Diarrhoea	170 (22.7%)	70 (18.7%)	97 (27.3%)
Nausea	146 (19.5%)	50 (13.3%)	69 (19.4%)
Vomiting	41 (5.5%)	16 (4.3%)	24 (6.8%)
Flatulence	28 (3.7%)	5 (1.3%)	29 (8.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	176 (23.5%)	106 (28.3%)	94 (26.5%)
Fatigue	98 (13.1%)	49 (13.1%)	45 (12.7%)
Pyrexia	26 (3.5%)	19 (5.1%)	14 (3.9%)
Hepatobiliary Disorders	8 (1.1%)	7 (1.9%)	38 (10.7%)
Jaundice	0	1 (0.3%)	31 (8.7%)
Infections and Infestations	470 (62.8%)	224 (59.7%)	232 (65.4%)
Upper Respiratory Tract Infection	106 (14.2%)	44 (11.7%)	58 (16.3%)
Nasopharyngitis	53 (7.1%)	21 (5.6%)	28 (7.9%)
Sinusitis	41 (5.5%)	33 (8.8%)	18 (5.1%)
Bronchitis	49 (6.5%)	22 (5.9%)	18 (5.1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	160 (21.4%)	61 (16.3%)	55 (15.5%)
Back Pain	42 (5.6%)	14 (3.7%)	13 (3.7%)
Nervous System Disorders	201 (26.8%)	154 (41.1%)	93 (26.2%)
Headache	109 (14.6%)	38 (10.1%)	44 (12.4%)
Dizziness	42 (5.6%)	89 (23.7%)	25 (7.0%)
Somnolence	11 (1.5%)	29 (7.7%)	4 (1.1%)
Psychiatric Disorders	209 (27.9%)	174 (46.4%)	81 (22.8%)
Abnormal Dreams	70 (9.3%)	103 (27.5%)	14 (3.9%)
Insomnia	65 (8.7%)	51 (13.6%)	18 (5.1%)
Depression	57 (7.6%)	41 (10.9%)	23 (6.5%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	151 (20.2%)	89 (23.7%)	76 (21.4%)
Cough	42 (5.6%)	17 (4.5%)	28 (7.9%)
Oropharyngeal Pain	29 (3.9%)	27 (7.2%)	18 (5.1%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	200 (26.7%)	137 (36.5%)	102 (28.7%)
Rash	52 (6.9%)	47 (12.5%)	22 (6.2%)

Gastrointestinale aandoeningen en infecties zijn de meest gemelde bijwerkingen, gevolgd door huidaandoeningen, aandoeningen in het zenuwstelsel en respiratoire/thoracale aandoeningen.

Tabel 6. Ongunstige effecten van Stribild® (EVG/COBI/FTC/TDF) en vergeleken behandelingen volgens SPC, een overzicht. ^{15 19 20 21 22}

	<i>Stribild® (vaste combinatie van elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir)</i>	<i>Atripla® (vaste combinatie van efavirenz, emtricitabine en tenofovir)</i>	<i>Truvada® (vaste combinatie van emtricitabine en tenofovir)</i>	<i>Atazanavir/ritonavir</i>
frequent	Misselijkheid diarree SPC: Verminderde eetlust Slapeloosheid, ongewone dromen Hoofd/duizeligheid Braken, maagdarmsstelsel-aandoeningen. Huiduitslag Vermoeidheid	psychische stoornissen zenuwstelselaandoeningen maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Misselijkheid diaree geelzucht
ernstig	In zeldzame gevallen bij tenofovir gebruik: nierfunctiestoornis, nierfalen, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen. Lactaatacidose, ernstige hepatomegalie met steatose en lipodystrofie (gepaard met tenofovir en emtricitabine gebruik).	In zeldzame gevallen bij tenofovir gebruik: nierfunctiestoornis, nierfalen, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen ernstige huidreacties (zoals Stevens-Johnson-syndroom en erythema multiforme) neuropsychische bijwerkingen ernstige leverproblemen pancreatitis en lactaatacidose.	In zeldzame gevallen bij tenofovir gebruik: nierfunctiestoornis, nierfalen, proximale niertubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), soms leidend tot botafwijkingen. Lactaatacidose, ernstige hepatomegalie met steatose en lipodystrofie (gepaard met tenofovir en emtricitabine gebruik).	melkzuuracidose, hyperbilirubinemie, en toename leverenzymen. Cardiotoxiciteit.

Een ernstige bijwerking wordt gezien bij 9,2% (69/749) van de patiënten in de Stribild® groep, bij 6,7% (25/375) van de Atripla® groep en 8,7% (31/355) van de ATV/r+TVD groep (Bron: EPAR).

Tabel 7: Bijwerkingen die tot staken van de therapie leiden op t=48 weken en op t=96 weken.

Studie GS-US-236-102 (Sax [8] en Zolopa [10])		Studie GS-US-236-103 (DeJesus [9] en Rockstroh [11])	
Stribild® (n=348)	Atripla® (n=352)	Stribild® (n=353)	Atv/r+TVD (n=355)

Aantal stakers door AE op week 48	13 (3,7%)	18 (5,1%)	13 (3,7%)	18 (5,1%)
Nierfalen en Fanconi syndroom	3 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,3%)
psychiatrische stoornissen	3 (0,9%)	6 (1,7%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)
huidaandoeningen	0 (0%)	5 (1,4%)	3 (0,8%)	4 (1,1%)
Maag darm klachten	1 (0,3%)	0 (0%)	4 (1,1%)	5 (1,4%)
Lab onderzoeken (leverenzymen en creatinine)	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (0,6%)	0 (0%)
Oculaire icterus	--	--	0 (0%)	4 (1,1%)
Aantal stakers door AE op week 96	17 (4,9%)	24 (6,8%)	15 (4,2%)	21 (5,9%)

Het aantal patiënten, dat de behandeling staakten door bijwerkingen van de behandeling is iets lager in de interventiegroep. Het soort bijwerking dat leidt tot staken van de therapie is divers van aard. In de interventiegroep zijn er minder gevallen van huidaandoeningen gemeld. Wel zijn er in de Stribild® groep meer gevallen gerapporteerd van nierfalen en afwijkende laboratorium waarden (leverenzymen en creatinine) die leiden tot het staken van de behandeling. Bij de controle groep van ritonavir gebootste atazanavir met Truvada® is oculaire icterus opvallend.

Effecten op de nierfunctie

Tijdens de *safety updates* van de EMA waren er bij 16/701 Stribild® gebruikers (2,3%) van de twee fase 3 onderzoeken ernstige renale bijwerkingen geconstateerd. Hoewel deze nier bijwerkingen ook worden gezien bij de vergelijkende behandelingen, is de geconstateerde frequentie onder Stribild® gebruikers aanzienlijk hoger dan de controle groepen: bij de Atripla® gebruikers is dat het geval bij 0,3% (1/352) van de patiënten en bij de groep ritonavir gebootste atazanavir met Truvada® is dat 0,6% (2/355). Een behandeling voor proteïnurie was nodig bij 36,8% bij de Stribild® gebruikers in vergelijking met 28,8% in Atripla® groep en 24,1% in de groep van Atv/r+TVD.

Er zijn verdenkingen dat het gelijk toedienen van tenofovir disoproxil fumarate en cobicistat geassocieerd is met een groter risico op renale bijwerkingen in vergelijking met een regime met tenofovir disoproxil fumarate maar zonder cobicistat.¹⁴

Daarom zijn de volgende waarschuwingen over de effecten op de nierfunctie opgenomen in de SPC van Stribild®:

- Emtricitabine en tenofovir worden voornamelijk uitgescheiden door de nieren middels een combinatie van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofovir disoproxil fumarate.
- Er zijn momenteel geen adequate gegevens om te bepalen of gelijktijdige toediening van tenofovir disoproxil fumarate en cobicistat geassocieerd is met een verhoogd risico van bijwerkingen aan de nieren, vergeleken met regimes met tenofovir disoproxil fumarate zonder cobicistat.
- Patiënten die eerder met de behandeling met tenofovir disoproxil fumarate zijn gestopt vanwege nefrotoxiciteit, met of zonder reversie van de effecten na het stoppen, mogen niet worden behandeld met Stribild®.

Data over de bijwerkingen bij Stribild® gebruik na een langer follow-up is ook gepubliceerd in de artikelen van Zolopa [10] en van Rockstroh [11]. De gerapporteerde bijwerkingen na 96 weken lijken op hoofdlijnen vergelijkbaar met die van 48 weken. Behalve de voornoemde toename in renale bijwerkingen (nierfalen) bij de Stribild® gebruikers worden op week 96 ook meer gevallen van rugpijn gerapporteerd in vergelijking met ATV/r+TVD: 12% respectievelijk 5%. Ten opzichte van de data van week 48 (6% in de Stribild® groep en 4% in de ATV/r+TVD groep) is de incidentie onder Stribild® gebruikers verdubbeld.

Tabel 8: resistentie ontwikkeling: mutaties geassocieerd met resistentie tegen antiretrovirale middelen.

	Studie GS-US-236-102 (Sax [8] en Zolopa [10])		Studie GS-US-236-103 (DeJesus[9] en Rockstroh [11])	
	Stribild®	Atripla®	Stribild®	Atv/r+TVD
Aantal patiënten met mutatie(s) op week 48	8 (2%)	8 (2%)	5 (1,4%)	0 (0%)
Aantal patiënten met mutatie(s) op week 96	17 (4,9%)	23 (6,5%)	6 (1,7%)	0 (0%)

Hoewel **resistentie** geen gedefinieerde uitkomstmaat is, is dit van groot belang bij de behandeling van hiv infectie. In studie 102 was (op week 48) bij 16 patiënten een mutatie aangetoond die geassocieerd is met resistentie: 8 patiënten in de Stribild® groep en 8 patiënten in de Atripla® groep (2% voor beide

gevallen). Op week 96 is dat verder toegenomen tot 17 patiënten onder de Stribild® gebruikers (4,9%) en 23 onder de Atripla® gebruikers (6,5%).

In studie 103 is het aantal gevallen van resistentieontwikkeling lager: in de Stribild® groep is het aantal mensen dat daadwerkelijk een resistentie heeft ontwikkeld tegen de gebruikte antiretrovirale behandeling 5 (1,4%) op week 48, en 6 (1,7%) op week 96. Bij de vergelijkende behandeling (Atv/r+TVD groep) is er geen enkel geval van resistentieontwikkeling geconstateerd.

Discussie

In de klinische studies is de frequentie van de meest gerapporteerde bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar of iets lager in de interventiegroep met een aantal uitzonderingen.

Diarree en misselijkheid zijn de meest frequente bijwerkingen bij het gebruiken van Stribild®. In vergelijking met ATV/r+TVD wordt Stribild® iets vaker geassocieerd met abnormale dromen, slapeloosheid, depressie en hoofdpijn. In vergelijking met Atripla® komt hoofdpijn vaker voor bij Stribild® gebruik.

Verder is de hogere frequentie van ernstige renale bijwerkingen (nierfalen, syndroom van Fanconi) een belangrijke aandachtspunt bij Stribild® gebruik. Het is nog onduidelijk welk(e) component(en) in Stribild® tot deze ernstige bijwerking leiden omdat deze niet afzonderlijk zijn onderzocht. In de SPC van Stribild® is ook vermeld dat dit middel niet mag worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min.

Een klinische studie is gaande (NTC 01363011) om het effect van Stribild® bij mensen met een verminderde nierfunctie te onderzoeken.²³

In de 103 studie wordt oculaire icterus (geel worden van het oogwit) alleen geconstateerd bij patiënten die ATV/r+TVD gebruiken en niet bij de Stribild® gebruiker. De klinische relevantie van deze aandoening lijkt beperkt.

Resistentieontwikkeling is een belangrijk ongunstig effect dat absoluut onwenselijk is omdat de antiretrovirale behandeling hierdoor onbruikbaar wordt. Resistentie ontwikkeling dient daarom nauwlettend te worden gemonitord. Mutaties die geassocieerd zijn met resistentie tegen de gebruikte antiretrovirale middel(en) is gezien zowel bij Stribild® gebruikers als bij Atripla® gebruikers. Opvallend is de afwezigheid van mutaties in de ATV/r+TVD groep. Het is ook mogelijk dat deze (nog) niet aangetoond kan worden door een relatief te laag patiëntenaantal of een te korte follow-up duur van de klinische studie. De onderzoeken zijn niet hiervoor opgezet. Verder laat een resistentie-testing studie zien dat patiënten die faalden op de behandeling met raltegravir (behoort tot dezelfde groep van INSTI), een hoge mate van kruisresistentie heeft op elvitegravir ($R^2 = 0,8$; $p < 0,001$).²⁴

Conclusie

In de klinische studies zijn de gerapporteerde bijwerkingen over het algemeen vergelijkbaar tussen de verschillende onderzoeksarmen. Diarree en misselijkheid zijn de meest frequente bijwerkingen bij het gebruiken van Stribild®. Verder is bij dit middel een hogere frequentie van renale bijwerkingen geconstateerd. Het is nog onduidelijk welk(e) component(en) in Stribild® tot deze ernstige bijwerkingen leiden omdat deze niet afzonderlijk zijn onderzocht.

3c1 Ervaring

Tabel 9. Ervaring met Stribild® en de vergeleken behandelingen*

	Stribild®	Atripla®	Truvada®	atazanavir	ritonavir
<i>beperkt</i> : <3 jaar op de markt of <100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2013)				
<i>voldoende</i> : ≥3 jaar op de markt, en >100.000 voorschriften/ 20.000 patiëntjaren		X (2007)	X (2005)	X (2004)	
<i>ruim</i> : >10 jaar op de markt					X (1996)

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

Conclusie

De klinische ervaring met Stribild® is beperkt, met Atripla® voldoende en met de combinatie ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® ook voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Stribild®[15]: Gelijktijdige toediening van Stribild® met de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd vanwege het potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende voorvallen of verlies van virologische respons en mogelijke resistentie tegen Stribild:

- alfa-1-adrenoreceptorantagonisten: alfuzosine
- antiaritmica: amiodaron, kinidine
- anticonvulsiva: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- antimycobacteriële middelen: rifampicine
- ergotderivaten: dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine
- gastro-intestinale motiliteitsmiddelen: cisapride
- kruidengeneesmiddelen: St. Janskruid (*Hypericum perforatum*)
- HMG-Co-A-reductaseremmers: lovastatine, simvastatine
- neuroleptica: pimozide
- PDE-5-remmers: sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie
- sedativa/hypnotica: oraal toegediend midazolam, triazolam.

Atripla®[19]:

- Ernstige leverfunctiestoornis (CPT, klasse C; Child-Pughscore 10–15).
- Gelijktijdige toediening met terfenadine, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil of ergotalkaloïden (bijvoorbeeld ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine en methylegonovine). Competitie door efavirenz om cytochroom P450 (CYP) 3A4 kan resulteren in een inhibitie van het metabolisme en potentieel ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen uitlokken (bijvoorbeeld hartritmestoorning, langdurige sedatie of respiratoire depressie).
- Gelijktijdige toediening met voriconazol. Efavirenz verlaagt de plasmaconcentratie van voriconazol sterk, terwijl voriconazol de plasmaconcentratie van efavirenz juist sterk verhoogt. Aangezien Atripla® een combinatieproduct met vaste doses is, kan de dosering van efavirenz niet worden gewijzigd.
- Gelijktijdige toediening met kruidengeneesmiddelen met St. Janskruid (*Hypericum perforatum*), vanwege het risico van een lagere plasmaconcentratie en een geringer klinisch effect van efavirenz.

Interacties:

Omdat Stribild® elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofoviridisoproxilfumaraat bevat, kunnen interacties die met elk van deze werkzame stoffen afzonderlijk zijn vastgesteld ook bij gebruik van Stribild® optreden.

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en een CYP3A-substraat. Cobicistat is ook een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. De transporteiwitten die door cobicistat worden geremd, zijn onder andere P-glycoproteïne (P-gp), BCRP, OATP1B1 en OATP1B3.

Gelijktijdige toediening van Stribild® en geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A of CYP2D6 worden gemetaboliseerd, of substraten zijn van P-gp, BCRP, OATP1B1 of OATP1B3, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen, waardoor hun therapeutische effect en bijwerkingen kunnen worden versterkt of verlengd. Deze middelen betreffen anti-infectiva (antimycotica, antimycobacteriële middelen, HCV-proteaseremmers, macrolide antibiotica), geïnhaleerde/nasaal fluticason, antacida, voedingssupplementen, metformine, narcotische analgetica, orale anticonceptiva, anti-aritmica, endotheelreceptorantagonisten, anticoagulantia, geïnhaleerde bèta-agonisten, statinen, fosfodiësteraseremmers type 5, antidepressiva, immunosuppressiva, sedativa/hypnotica en colchicine. Een overzicht van de specifiek middelen is te vinden in de SPC van Stribild®.¹⁵

Specifieke groepen:

Stribild®, Atripla® en Truvada® zijn niet geregistreerd voor gebruik door kinderen (< 18 jaar). Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap (tenzij dit strikt noodzakelijk is) 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.

In beide klinische onderzoeken zijn relatief weinig vrouwen betrokken, slechts 11% respectievelijk 10% van de onderzochte patiëntenpopulatie is vrouw. Daarom zijn er maar beperkt data beschikbaar van het gebruik van Stribild® bij vrouwen.

De behandeling met Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min. Het gebruik van Atripla® wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring (CrCl) < 50 ml/min).

Overig

Er is een verschil in de geregistreerde indicaties tussen de middelen.

Stribild® heeft een vaste samenstelling van de bevattende stoffen. Dosisaanpassing van de individuele componenten is daarom niet mogelijk.

Discussie

Stribild® en Atripla® zijn geregistreerd voor verschillende groepen. Stribild® is geregistreerd voor volwassen patiënten die niet eerder met antiretrovirale geneesmiddelen zijn behandeld en Atripla® voor therapie-ervaren volwassenen die reeds worden behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen en daarbij een virusconcentratie < 50 kopieën/ml hebben.

Ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® is niet als een co-formulering in een vaste samenstelling beschikbaar.

Sinds de introductie van de combinatietherapie is de leeftijd en levensverwachting van hiv-geïnfecteerden sterk toegenomen. Een verminderde nierfunctie wordt, mede door het ouder worden van de patiënt, steeds vaker gezien onder hiv-geïnfecteerden. Echter, Stribild® is niet onderzocht bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie. Stribild® mag dan ook niet gestart worden bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min. Een behandeling met Atripla® is nog wel mogelijk zolang de creatinineklaring hoger is dan 50 ml/min.

Conclusie

In tegenstelling tot Stribild® is Atripla® niet geregistreerd voor gebruik bij therapie-naïeve patiënten. Beide middelen zijn niet bestemd voor patiënten <18 jaar. Er zijn verschillen in contra-indicaties en interactiepatroon tussen Stribild® en de vergeleken behandelingen. Deze middelen zijn niet onderzocht bij patiënten >65 jaar, die een vergrote kans hebben op verminderde lever- of nierfunctie. Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 70 ml/min en Atripla® wordt niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van lager dan 50 ml/min. Dosisaanpassing van de individuele componenten in een co-formulering is niet mogelijk.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10. Gebruiksgemak van Stribild® en de vergeleken behandelingen.

	<i>Stribild®</i> (EVG/COBI/FTC/TDF)	<i>Atripla®</i> (EFV/FTC/TDF)	<i>ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada®</i> (ATV(r)/FTC/TDF)
toedieningswijze	Per os	Per os	Per os
toedieningsfrequentie	1 dd 1 tablet	1 dd 1 tablet	1 dd 3 tabletten
Inname conditie	Met voedsel in te nemen	Voor de nacht op een nuchtere maag innemen	Met voedsel in te nemen

Discussie

Stribild®, Atripla® en ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® worden allen éénmaal per dag oraal ingenomen. De combinatiebehandeling met ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® bestaat uit 3 tabletten, terwijl de andere combinatiebehandelingen (Stribild® en Atripla®) in een enkele tablet is verwerkt. Stribild® en ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® moeten met wat voedsel worden ingenomen. Atripla® dient op een nuchtere maag voor de nacht te worden ingenomen.

Conclusie

Het gebruiksgemak tussen Stribild®, Atripla® en ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada® is vergelijkbaar. Alle middelen worden eenmaal per dag oraal ingenomen.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft Stribild® een gelijke therapeutische waarde als Atripla® of als met atazanavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.

Bij de behandeling van therapie-ervaren patiënten met hiv-1 infectie heeft Stribild® een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling wegens het ontbreken van onderzoeksgegevens. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

"Op basis van de combinatie van hoge antiretrovirale activiteit met een gunstig bijwerkingenprofiel en optimaal gebruiksgemak heeft Stribild® een hoge therapeutische waarde voor zowel behandel naïeve patiënten als patiënten zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild. Er wordt dan ook meerwaarde geclaimd ten opzichte van standaardbehandeling op basis van een verbeterd veiligheidsprofiel en gebruiksgemak wat succesvolle antiretrovirale behandeling klinisch relevant verbetert."

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Op basis van twee direct vergelijkend onderzoek is EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) niet inferieur aan EFV/FTC/TDF (Atripla®) en aan ATV/r/FTC/TDF (ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada®). Stribild® is niet minder effectief dan de vergeleken behandelingen, het veiligheidsprofiel verschilt niet significant en alle behandelstrategieën zijn eenmaal per dag gedoseerd.

De aangetoonde effectiviteit is echter beperkt tot de patiëntenpopulatie van volwassenen met een hiv-1 infectie die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen. De werkzaamheid van Stribild® bij patiënten die eerder zijn behandeld met andere antiretrovirale middelen is niet aangetoond. Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

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, Holman R, et al. Monitoring Report 2012. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2012. Beschikbaar via: <http://www.hiv-monitoring.nl/index.php/nederlands>
- ³ Nederlandse Vereniging van hiv-behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. Tilburg: NVHB. Datum eerste vaststelling 31-8-2010, laatste aanpassing: 1-1-2013. Beschikbaar via: <http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Hoofdpagina>
- ⁴ US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. June 2013 via <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- ⁵ Farmacotherapeutisch rapport rilpivirine (Edurant®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'. Diemen: CVZ; 2012.
- ⁶ Farmacotherapeutisch rapport rilpivirine-emtricitabine-tenofoviridisoproxil (Eviplera®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'. Diemen: CVZ; 2012.
- ⁷ 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. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf
- ⁸ Sax PE, DeJesus E, Mills A et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet, 2012;379:2439-48. Studie protocol: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095796>
- ⁹ DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet, 2012;379:2429-38. Studie protocol: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106586?term=NCT01106586&rank=1>
- ¹⁰ Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;63:96-100.
- ¹¹ Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated

-
- emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(5):483-6.
- ¹² Molina JM, LaMarca A, Andrade-Villanueva J et al. Efficacy and safety of once daily elvitegravir versus twice daily raltegravir in treatment-experienced patients with HIV-1 receiving a ritonavir-boosted protease inhibitor: randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *Lancet*, 2012;12:27-35
- ¹³ Elion R, Molina JM, Arribas López JM, et al. A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir to twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. *JAIDS* 2013;63(4):494-7.
- ¹⁴ Committee for medicinal products for human use. Assessment report Stribild. Londen: European Medicines Agency; 2013.
- ¹⁵ Stribild®. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2013.
- ¹⁶ Messiaen P, Wensing AMJ, Fun A, et al. Clinical use of HIV integrase inhibitors. A systematic review and meta-analysis. *PLOS One*, 2013;8(1):e52562
- ¹⁷ Studie protocol van de fase 3 studie (GS-US-183-0145). Study of the Safety and Efficacy of Ritonavir-Boosted Elvitegravir (EVG/r) Versus Raltegravir (RAL). Protocol beschikbaar via <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707733>
- ¹⁸ Aberg JA, Tebas P, Overton ET, et al. Metabolic effects of darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV type 1-infected subjects over 48 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(10):1184-1195. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22352336>.
- ¹⁹ Atripla®. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2007.
- ²⁰ Truvada®. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2005.
- ²¹ Reyataz®. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2004.
- ²² Farmacotherapeutisch rapport atazanavir (Reyataz®). Diemen: CVZ; 2004.
- ²³ Cobicistat-containing highly active antiretroviral regimens in HIV-1 infected patients with mild to moderate renal impairment. Studie protocol beschikbaar via <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363011?term=nct01363011&rank=1>)
- ²⁴ Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-1 infected patients failing on raltegravir-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012.Jun;56(6):2873-8.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 16 september 2013.

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

Bijlage

Kosten:

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>Stribild®</i>	<i>Atripla®</i>	<i>ritonavir gebooste atazanavir plus Truvada®</i>
Prijs per 30 stuks*	€1080,00	€ 848,51	€ 28,37+ 457,17+ 557,65= €1043,19
kosten per 28 dagen	€ 1008,00	€ 791,94	€ 973,64

*Bron: Dossier Gilead en Z-index [juni 2013]

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Voorstel van het 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 Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir) is geregistreerd voor therapie-naïeve volwassenen met hiv-1-infectie, of patiënten zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir. Elvitegravir is een integraseremmer. In therapie-naïeve patiënten is Stribild® niet minder effectief dan Atripla® (efavirenz-emtricitabine-tenofovir) of de combinatie ritonavir-atazanavir-emtricitabine-tenofovir. Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 70 ml/min). Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

Kostenconsequentieraming van opname van co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

5 1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget die ontstaan als de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®) is geregistreerd voor 'Humaan Imuunodeficientie Virus type 1 (HIV-1). 'Therapie naïeve patiënten' met HIV-1 worden op dit moment bij voorkeur behandeld met een combinatie antiretrovirale therapie (c-ART) regime eventueel aangevuld met raltegravir.

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

- 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 (Atripla®);
- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir;
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir.

Uit gegevens van de Stichting HIV Monitoring (SHM) blijkt dat bijna 50% van de therapie naïeve patiënten wordt behandeld met de componenten van Atripla®.¹

Bij de 'therapie ervaren patiënten' zijn er verschillende combinatiebehandelingen mogelijk. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate bij de behandeling van HIV-1 een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de huidige behandelingen voor de behandeling van therapie naïeve patiënten en een therapeutische minderwaarde ten opzichte van de huidige behandelingen voor therapie ervaren patiënten.

35 2. Uitgangspunten

Volgens de geregistreerde indicatie komen de volgende patiëntengroepen in aanmerking voor behandeling met Stribild®:

1. Patiënten van 18 jaar of ouder die nieuw gediagnosticeerd zijn met HIV-1 infectie en die nog niet eerder antiretrovirale behandeling hebben ontvangen (naïeve patiënten)
2. Patiënten van 18 jaar oud ouder die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild® (ervaren patiënten).

Omdat Stribild® voor de tweede patiëntengroep (therapie ervaren patiënten) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandelingen is deze patiëntengroep niet meegenomen in deze kostenconsequentieraming.

Aantal patiënten

Therapie naïeve patiënten

Uit gegevens van de SHM blijkt dat jaarlijks circa 1.100 nieuwe patiënten met HIV-1 worden gediagnosticeerd.¹ Met het huidige behandelbeleid waarin Hiv-geïnfecteerde patiënten gelijk in aanmerking komen voor behandeling (het zogenaamde test & treat beleid) kan worden aangenomen dat 100% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten gelijk met de behandeling starten nadat ze gediagnosticeerd zijn. Echter in de afgelopen jaren was er nog geen sprake van het test & treat beleid, waardoor nieuw gediagnosticeerde patiënten niet gelijk werden behandeld. Deze groep patiënten bestaat volgens de gegevens van de SHM uit 2813 patiënten¹ en zal de komende jaren ook gaan worden behandeld. Daarbij zal een deel met Stribild® worden behandeld. Het is echter onduidelijk om hoeveel patiënten per jaar dit zal gaan. Door de fabrikant wordt verwacht dat de marktpenetratie in deze groep patiënten geleidelijk zal toenemen van 5% in het eerste jaar tot 10% in het derde jaar na introductie (scenario 1). Echter vanwege het gebruiksgemak denkt de WAR dat de marktpenetratie na het derde jaar hoger dan 10% zal zijn. Daarom is er ook een tweetal scenario's doorgerekend met een marktpenetratie van 20% (scenario 2) in het derde jaar en van 30% (scenario 3) in het derde jaar. Het geschatte aantal therapie naïeve patiënten voor elke scenario staat uitgewerkt in tabel 1.

Tabel 1: Geschatte aantal therapie naïeve patiënten met HIV-1 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met Stribild®/co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate

	2013	2014	2015
Aantal gediagnosticeerde patiënten per jaar	1100	1100	1100
Verwachte marktpenetratie – scenario 1	5%	7,5%	10%
Verwachte marktpenetratie – scenario 2	7,5%	14%	20%
Verwachte marktpenetratie – scenario 3	10%	20%	30%
Nieuwe naïeve patiënten behandeld met Stribild® - scenario 1	55	83	110
Nieuwe naïeve patiënten behandeld met Stribild® - scenario 2	83	110	220
Nieuwe naïeve patiënten behandeld met Stribild® - scenario 3	110	220	330
Voortgezette behandeling naïeve patiënten – scenario 1		55	138
Voortgezette behandeling naïeve patiënten – scenario 2		83	193
Voortgezette behandeling naïeve patiënten – scenario 3		110	330
Totaal aantal naïeve patiënten dat jaarlijks voor Stribild® in aanmerking komt – scenario 1	55	138	248
Totaal aantal naïeve patiënten dat jaarlijks voor Stribild® in aanmerking komt – scenario 2	83	193	413
Totaal aantal naïeve patiënten dat jaarlijks voor Stribild® in aanmerking komt – scenario 3	110	330	660

5 Off-label gebruik

Antiretrovirale middelen worden alleen voorgeschreven door gespecialiseerde artsen die werkzaam zijn in een van de aangewezen behandelcentra (26 centra in Nederland). In Nederland worden behandelgegevens van HIV patiënten verzameld door de Stichting HIV Monitoring (SHM). Deze gegevens zijn beschikbaar voor analyse. Daarnaast worden de belangrijkste gegevens jaarlijks gerapporteerd, waardoor het goed mogelijk is om het gebruik van Stribild® te monitoren. Het is daarnaast de verwachting dat de ervaren patiënten worden getest op mutaties die zijn geassocieerd met therapieresistentie waardoor de kans op off-label gebruik gering zal zijn.

Substitutie en Marktpenetratie

15 De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten per jaar: 1.100.
- Alle nieuw gediagnosticeerde patiënten starten met een antiretrovirale behandeling op basis van een test & treat beleid.
- Marktpenetratie therapie naïeve patiënten scenario 1: 1^e jaar 5%, 2^e jaar 7,5% en 3^e jaar 10% op basis van ervaring met raltegravir en het aantal beschikbare behandelopties.
- Marktpenetratie therapie naïeve patiënten scenario 2: 1^e jaar 7,5%, 2^e jaar 14% en 3^e jaar 20%.
- Marktpenetratie therapie naïeve patiënten scenario 3: 1^e jaar 10%, 2^e jaar 20% en 3^e jaar 30%.
- Alle patiënten op Stribild zijn 100% therapietrouw.
- Er vindt geen discontinuering van de behandeling plaats.
- Mix van gesubstitueerde behandelingen op basis van gebruik voorkeursbehandelingen.

Dosering en duur van gebruik

De aanbevolen dosering voor de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate (Stribild®) is eenmaal daags een oraal tablet in te nemen met voedsel. HIV-1 behandeling is levenslang. Volgens de aanvrager is het bij behandeling met Stribild® niet noodzakelijk om gebruik te maken van een combinatie behandeling of boosting met andere middelen.

De vergelijkende behandelingen zijn net zoals Stribild® combinatietherapieën van verschillende werkzame stoffen. De aanbevolen dosering voor de vergelijkende behandelingen verschilt per behandeling van eenmaal tot meerdere orale tabletten per dag.

35 Bij elke behandeling van HIV-1 is therapietrouw noodzakelijk voor duurzame virusonderdrukking en het voorkomen van therapie resistente HIV-stammen.

Kosten

Voor Stribild® is de AIP €1.080 per verpakking van 30 eenheden, dat komt neer op 30 dagen gebruik. Voor een jaar behandeling zijn 12,175 verpakkingen van 30 eenheden nodig. Dit komt neer op een bedrag van €13.149 voor een jaar behandeling met Stribild®.

45 Uit de meest recente SHM gegevens blijkt dat ongeveer driekwart van de therapie naïeve patiënten een van de aanbevolen c-ART regimes ontving in 2011.¹ Voor de berekening van de kosten van deze behandelingen is het gewogen gemiddelde berekend. Deze gewogen gemiddelde kosten van de vergelijkende behandelingen bedraagt €926,23 per 30 dagen dat per jaar neerkomt op €11.276,88. Deze berekening is terug te vinden in tabel 2.

Tabel 2: Gemiddelde behandelkosten therapie naïeve patiënten

	% patiënten	Kosten/maand (AIP)	Kosten/jaar (AIP)
Geprefereerde behandelregimes volgens US DHHS richtlijnen¹			
Op NNRTI² gebaseerde regimes			
Atripla en/of Truvada + Stocrin	48,8%	€848,51	€10.330,61
Op PI³ gebaseerde regimes			
Truvada + Prezista + ritonavir	14,7%	€1.063,47	€12.947,75
Truvada + Reyataz + ritonavir	10,7%	€1.040,74	€12.671,01
Op INSTI⁴ gebaseerde regimes			
Truvada + Isentress	1,6%	€1.309,66	€15.945,11
Kivexa regimes –voorkeur in Nederland			
Kivexa + Stocrin	0,5%	€739,36	€9.001,71
Kivexa + Kalestra	0,2%	€913,66	€11.123,81
Kivexa + Prezista + ritonavir	0,8%	€967,08	€11.774,20
Gemiddeld	77,3%	€926,23	€11.276,88

¹ US DHHS: Verenigde Staten - Department of Health and Human Services² NNRTI: non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers³ PI: proteaseremmers⁴ INSTI: integrase-inhibitor

De kosten van de behandeling per patiënt met Stribild® en de gewogen gemiddelde behandelkosten per patiënt van de vergelijkende behandelingen zijn terug te vinden in tabel 3.

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate bij HIV-1

	Stribild®	Gemiddelde behandelkosten c-ART regimes voor therapie naïeve patiënten
Aantal eenheden per dag	1	1-3*
Inkoopkosten per 30 eenheden (A.I.P.)	€1.080	€926,23
Aantal verpakkingen per jaar	12,175	12,175
Totale kosten per jaar	€13.149	€11.276,88

* aantal eenheden per dag verschilt per regime

3. Kostenconsequentieraming

In tabel 4 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie HIV-1. In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate aan het behandelarsenaal voor HIV-1

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten behandeld met Stribild	Totale kosten /jaar Stribild	Totale kosten/jaar c-ART behandeling therapie naïeve patiënten	Totale netto kosten per jaar
2013	5%	55	€316.598 ²	€310.114	€51.483
	7,5%	83	€542.396 ²	€465.171	€77.225
	10%	110	€723.195 ²	€620.228	€102.967
2014	7,5%	138 ¹	€1.265.591 ²	€1.085.399	€180.192
	14%	193 ¹	€1.807.988 ²	€1.550.571	€257.417
	20%	330 ¹	€2.892.780 ²	€2.480.913	€411.867
2015	10%	248 ¹	€2.531.183 ²	€2.170.799	€360.384
	20%	413 ¹	€3.977.537 ²	€3.411.255	€566.317
	30%	660 ¹	€6.508.755 ²	€5.582.054	€926.701

¹ Som van het aantal therapie naïeve patiënten + voortgezette behandeling therapie naïeve patiënten uit voorgaande jaren² Er is een halfjaar correctie toegepast gedurende eerste behandeljaar voor zowel Stribild als substitutie behandeling: patiënten stromen gedurende het jaar in waardoor er is aangenomen dat de behandelduur in het eerste jaar gemiddeld 6 maanden is.

4. Conclusies

5 Rekening houdend met een geschatte marktpenetratie van 10% tot 30% na 3 jaar bij therapie naïeve
patiënten zal opname op lijst 1B van het GVS van de co-formulering van Elvitegravir, Cobicistat,
Emtricitabine en Tenofovir disoproxil fumarate (*Stribild*®) bij HIV-1 gepaard gaan met meerkosten ten
10 laste van het farmaciebudget van €360.384 tot €926.701 voor therapie naïeve patiënten per jaar in
2015. De populatie Hiv-geïnfecteerden die al wel gediagnosticeerd maar nog niet worden behandeld zijn
in deze berekening niet meegenomen vanwege twijfels over het aantal patiënten dat wel zal gaan worden
behandeld per jaar en de marktpenetratie van *Stribild*® bij deze patiënten. Verder is het ook mogelijk
15 dat therapie ervaren patiënten zullen overstappen op *Stribild*®. Als 7,5% van de patiënten per jaar
overstappen waarvan 15% van die patiënten zullen worden behandeld met *Stribild*® dan nemen de
meerkosten op jaar 3 toe met ongeveer €150.000.
Daarnaast bestaat er onzekerheid over de marktpenetratie, het aantal nieuwe naïeve patiënten per jaar
en het aantal voortgezette behandelingen per jaar.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 16 september
2013.*

5. Referenties

20 ¹ Stichting HIV monitoring. Jaarverslag 2011, 16 april 2012