

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0540.2014096408

Datum 31 juli 2014
Betreft GVS beoordeling van dolutegravir (Tivicay®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 2 april 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot het middel dolutegravir (Tivicay®). De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport en kostenconsequentieraming die als bijlagen zijn toegevoegd.

Uitkomsten van de beoordeling door de WAR *Farmacotherapeutische waardebeoordeling*

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft een dolutegravir-bevattend combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een therapeutische gelijke waarde t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir. De resultaten laten zien dat dolutegravir niet inferieur is aan de vergeleken standaardbehandelingen als het gaat om het bereiken van een virologische respons (i.e. plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na een behandeling van 48 weken. De ongunstige effecten van de behandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir zijn groter dan die van de combinatie met dolutegravir; de ongunstige effecten van een behandeling met darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir en een combinatiebehandeling met dolutegravir zijn vergelijkbaar. De toepasbaarheid en gebruiksgemak een dolutegravir-bevattend regime en de vergeleken behandelingen verschillen niet significant. De ervaring met dolutegravir is beperkter dan met de middelen in de vergeleken combinatiebehandelingen.

Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten met hiv-1 infectie vanaf 12 jaar heeft een combinatiebehandeling met dolutegravir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het dolutegravir-bevattend regime is effectiever in het bereiken van virologisch respons.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassen patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir, in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling, een therapeutische

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

P.K. Cheung
T +31 (0)20 797 88 10

Zaaknummer

203155864

Onze referentie

2014096408

Uw referentie

Farma-3178336

Uw brief van

2 april 2014

meerwaarde. De combinatiebehandeling is werkzaam gebleken bij deze uitbehandelde groep.

Zorginstituut Nederland
Kwaliteitsinstituut

Kostenconsequentieraming (KCR)

Indien dolutegravir aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van hiv-infectie kunnen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget oplopen tussen **€0,8 miljoen en €2,3 miljoen**. Indien een hogere marktpenetratie (50%) bij therapienaïeve patiënten wordt aangehouden, kunnen de meerkosten verder stijgen tot € 3,6 miljoen over 3 jaar. Onzekerheden bestaan over het werkelijk aantal patiënten dat in de praktijk zal starten of overstappen op een behandeling met dolutegravir.

Datum
31 juli 2014

Onze referentie
2014096408

Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv 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 dolutegravir (Tivicay®) worden opgenomen op bijlage 1(B) en 2 van de Rzv. Opname in het GVS zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €0,8 miljoen tot €2,3 miljoen per jaar in 2017.

Gezien de ontwikkelingen op het gebied van hiv-remmende geneesmiddelen is de noodzaak van een apart vergoedingsbeleid anno 2014 minder voor de hand liggend dan in 2000. Er zijn nu bijna dertig werkzame stoffen beschikbaar die via verschillende aangrijpingspunten het virus remmen, bovendien komen generieke producten langzaam maar zeker op de markt. Het huidige beleid maakt het moeilijk om, bijvoorbeeld bij combinatieproducten, te profiteren van het feit dat sommige ingrediënten inmiddels van octrooi zijn.

Het Zorginstituut geeft u in overweging het aparte vergoedingsbeleid t.a.v. de hiv-remmers op termijn te herzien.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport dolutegravir (Tivicay®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'.

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van Zorginstituut Nederland heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dolutegravir (Tivicay®) tablet. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de standaardbehandelingen dan wel gebruikelijke behandelingen bij hiv-1 infectie voor volwassenen. Hierbij is de WAR tot onderstaande conclusies gekomen:

- Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft een dolutegravir-bevattend combinatiebehandeling een **therapeutische meerwaarde** t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een **therapeutische gelijke waarde** t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.
- Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar die al eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen maar niet met een integraseremmer heeft dolutegravir als onderdeel van een combinatiebehandeling een **therapeutische meerwaarde** in vergelijking met een raltegravir-bevattende combinatiebehandeling.
- Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die een resistentie hebben tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir een **therapeutische meerwaarde** in vergelijking met de gebruikelijke behandeling.

Dolutegravir tablet (Tivicay®). Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg dolutegravir (als natrium).

Geregistreerde indicatie. Dolutegravir, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar.

Dosering. 1 maal daags 1 tablet van 50 mg bij patiënten met hiv-1 zonder resistentie tegen de klasse van integraseremmers. Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met resistentie tegen de klasse van integraseremmers (gedocumenteerd of klinisch vermoed) én bij patiënten die gelijktijdig zijn behandeld met sommige middelen (bijv. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, rifampicine): 2 maal daags 1 tablet van 50 mg.

Werkingsmechanisme. Dolutegravir is een *integrase strand transfer inhibitor* (INSTI) van hiv-1. Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en de overdracht van de retrovirale DNA-streng voor integratie in het DNA te blokkeren. Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus. Door de combinatie met andere antiretrovirale middelen wordt het virus op verschillende manieren geremd. De combinatie werkt synergistisch.

Bijzonderheden.

- De geregistreerde indicatie van dolutegravir is niet beperkt tot een specifiek type hiv-virus, in principe omvat dit zowel de behandeling bij een infectie met hiv-1 als hiv-2. Omdat er geen klinische onderzoeksgegevens beschikbaar zijn van dolutegravir bij patiënten met een hiv-2 infectie is de claim van de aanvragende registratiehouder beperkt tot een toepassing van dolutegravir bij hiv-1 infectie.
- Op 26 juni heeft de CHMP een positieve opinie gegeven voor het middel Triumeq®. Dit is een combinatiepreparaat met dolutegravir, abacavir en lamivudine.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten.

Bij de behandeling van therapienaïeve volwassen patiënten met hiv-1 infectie is de combinatiebehandeling met dolutegravir niet minder effectief dan de standaardbehandelingen. Bij de beoordeling is een directe vergelijking gemaakt met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (FTC-TDF-EFV; Atripla®) en met emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir (FTC-TDF-DRV/r). Het percentage patiënten met virologisch respons (*i.e.* het bereiken van een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na 48 weken behandelen met dolutegravir is bijna 90% en dit effect is niet inferieur aan die van de standaardbehandelingen.

Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten vanaf 12 jaar is een dolutegravir-bevattend regime effectiever dan een raltegravir-bevattend regime. Virologisch respons is gemeten bij 71% van de patiënten die behandeld zijn met dolutegravir en bij 64% van de raltegravir-gebruikers, een significant verschil van 7,4% ($P=0,03$).

Bij de behandeling van hiv-1 patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir is dolutegravir werkzaam gebleken. Het vervangen van raltegravir/elvitegravir door dolutegravir, in combinatie met het optimaliseren van de achtergrondbehandeling, leidt bij 64% van de patiënten tot een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (virologisch respons) na 24 weken behandelen.

Ongunstige effecten.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met dolutegravir waren misselijkheid, diarree en hoofdpijn. De ernstigste bijwerking die in een individuele patiënt werd gezien, was een overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten. Het bijwerkingenprofiel tussen een dolutegravir-bevattende combinatiebehandeling en de vergeleken behandelingen verschilden niet wezenlijk met elkaar. Er is wel een verschil in uitval door bijwerkingen. Bij de groep die behandeld is met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) staken meer patiënten de behandeling door neuropsychiatrische bijwerkingen dan bij de groep dolutegravir-gebruikers. In de klinische studies met therapienaïeve patiënten zijn geen resistentie tegen dolutegravir vastgesteld; bij therapie-ervaren patiënten zijn er niet meer resistentieontwikkelingen gerapporteerd in de dolutegravir-groep dan in de controle groep. De veiligheid van dolutegravir bij adolescenten van 12-18 jaar is beperkt onderzocht.

Ervaring.

De klinische ervaring met dolutegravir en elvitegravir is beperkt. Met efavirenz, emtricitabine, tenofovir, darunavir, abacavir, lamivudine en raltegravir voldoende. De ervaring met ritonavir is ruim.

Toepasbaarheid.

Dolutegravir wordt in het algemeen goed verdragen en heeft een breed toepassingsgebied. Dosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis (tot CLcr<30 ml/min) of bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) werd niet nodig bevonden. Dolutegravir is geregistreerd voor mensen vanaf 12 jaar die geïnfecteerd zijn met een humaan immunodeficiëntie virus. Dolutegravir kan worden ingezet bij zowel therapie naïeve patiënten, therapie ervaren patiënten alsook bij patiënten die een resistentie hebben ontwikkeld tegen raltegravir of elvitegravir. Dolutegravir is minder actief door virale strengen met Q148 mutatie, indien deze gepaard gaat met >2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L741.

Gebruiksgemak.

Er zijn geen relevante verschillen qua gebruiksgemak tussen dolutegravir en andere vergeleken antiretrovirale middelen. Al deze middelen worden oraal ingenomen met een toedieningsfrequentie van 1 tot 2 keer per dag.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft een dolutegravir-bevattend combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een therapeutische gelijke waarde t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir. De resultaten laten zien dat dolutegravir niet inferieur is aan de vergeleken standaardbehandelingen als het gaat om het bereiken van een virologische respons (*i.e.* plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na een behandeling van 48 weken. De ongunstige effecten van de behandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir zijn groter dan die van de combinatie met dolutegravir; de ongunstige effecten van een behandeling met darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir en een combinatiebehandeling met dolutegravir zijn vergelijkbaar. De toepasbaarheid en gebruiksgemak tussen een dolutegravir-bevattend regime en de vergeleken behandelingen verschillen niet significant. De ervaring met dolutegravir is beperkter dan met de middelen in de vergeleken combinatiebehandelingen.

Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten met hiv-1 infectie vanaf 12 jaar heeft een combinatiebehandeling met dolutegravir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het dolutegravir-bevattend regime is effectiever in het bereiken van virologisch respons.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassen patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir, in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling, een therapeutische meerwaarde. De combinatiebehandeling is werkzaam gebleken bij deze uitbehandelde groep.

Tabel 1. Afkortingenlijst

Afkorting	Omschrijving
3TC	lamivudine
ABC	abacavir
ART	antiretrovirale therapie
ATV	atazanavir
ATV/r	atazanavir geboost met ritonavir
BR	background regime (of backbone regime, achtergrondbehandeling)
cART	combinatie antiretrovirale therapie
CrCl	creatinine klaring
CD4 cellen	CD4 positieve lymfocyt; T(4)-helpercel
DRV	darunavir
DRV/r	darunavir geboost met ritonavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
ETR	etravirine
EVG	elvitegravir
FC	fold change
FTC	emtricitabine
HIV	humaan immunodeficiëntie virus
IN	integrase
INSTI (of INI)	integrase strand transfer inhibitor
ITT-E	Intention-to-Treat Exposed
LOP	lopinavir
MAR	maraviroc
mITT-E	modified Intention-to-Treat Exposed
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor
OBR	optimized background regime (geoptimaliseerde achtergrondbehandeling)
OSS	overall susceptibility score
PI	protease inhibitor (protease remmer)
RAL	raltegravir
RNA	ribonucleic acid (ribonucleïne zuur)
RTV	ritonavir
TDF	tenofovir disoproxil fumarate

1. Aandoening ^{1 2 3 4}

Ontstaanswijze.

Humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) is een virulent lentivirus met complex genoom. Hiv-1 is het meest voorkomende soort hiv in de wereld en kent verschillende subtypen (ondersoorten). In Europa en Noord-Amerika komt subtype B van hiv-1 het meest voor. Van hiv-1 wordt aangenomen dat het afkomstig is van een bepaald soort chimpansee.

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 verschillende stappen 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 van het virus. 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-saroom. Er is dan sprake van aids (*acquired immunodeficiency syndrome*).

Prevalentie/incidentie. In Nederland waren medio 2013 bijna 22.000 mensen geïnfecteerd met hiv-1. Van hen waren 17.006 mensen onder controle in een van de 26 hiv-behandelcentra. Van deze groep was bijna 99% ≥ 18 jaar en meer dan een derde ≥ 50 jaar. De man-vrouwratio was 4:1. Het jaarlijkse aantal patiënten met een nieuwe hiv-diagnose is ongeveer 1.100.

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. Normaal ligt het aantal CD4-T-cellen tussen 500 en 1.500 per mm^3 . Als het aantal CD4-cellen is gezakt tot onder 200 per mm^3 wordt het risico van opportunistische infecties groot.

Behandeling. De primaire doelen van het starten van een 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. Verder behoren integraseremmers ook tot de mogelijkheden.

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. De DHHS beveelt o.a. het volgende aan: de optimale antiretrovirale behandeling voor een therapienaïeve patiënt bestaat uit twee NRTI's in combinatie met een derde actieve antiviraal geneesmiddel uit een van deze klassen: een NNRTI, een PI geboost met ritonavir, of een INSTI.⁵ Hierbij worden specifieke combinaties[^] aanbevolen:

[^] Voor afkortingen zie tabel 1 op pagina 4 (afkortingenlijst).

Op NNRTI-gebaseerd regime:

- EFV/TDF/FTC

Op PI-gebaseerd regime:

- ATV/r plus TDF/FTC
- DRV/r plus TDF/FTC

Op INSTI gebaseerd regime:

- DTG plus ABC/3TC (alleen bij patiënten met een negatieve HLA-B-5701-status)
- DTG plus TDF/FTC
- EVG/cobi/TDF/FTC (alleen bij patiënten met een pre-cART CrCL van >70 ml/min)
- RAL plus TDF/FTC

Bij patiënten met een (pre-cART) plasma hiv RNA <100.000 kopieën/ml worden de volgende combinaties ook aanbevolen.

Op NNRTI-gebaseerd regime:

- EFV plus ABC/3TC (alleen bij patiënten met een negatieve HLA-B-5701-status)
- RPV/TDF/FTC (alleen bij patiënten met een CD4 >200 cellen/mm³)

Op PI-gebaseerd regime:

- ATV/r plus ABC/3TC (alleen bij patiënten met een negatieve HLA-B-5701-status)

Op de aanbevelingen van de DHHS maakt de Nederlandse richtlijnen³ twee uitzonderingen:

- 1) Op basis van kostenoverwegingen verdient abacavir-lamivudine (ABC-3TC; =Kivexa®) de voorkeur als onderdeel van eerstelijns antiretrovirale therapie boven andere NRTI-combinaties bij een specifieke patiëntengroep^B.
Als combinatie samen met ABC-3TC raadt de Amerikaanse richtlijn aan: dolutegravir (i.e. DTG-ABC-3TC), efavirenz (i.e. EFV-ABC-3TC), of atazanavir geboost met ritonavir (i.e. ATV/r-ABC-3TC).
- 2) de combinatie raltegravir-emtricitabine-tenofovir 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 de antiretrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten (therapie-ervaren patiënten) met hiv-1 verwijst de Nederlandse beroepsgroep ook naar de Amerikaanse richtlijn.⁴ Deze richtlijn omvat zowel volwassenen als adolescenten en zegt hierover het volgende: 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 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 nieuw werkingsmechanisme.

Verder vermeldt de Nederlandse richtlijn het volgende: *Elvitegravir+cobicistat+tenofovir+emtricitabine [Stribild®] is sinds december 2013 in Nederland geregistreerd. Het College voor zorgverzekeringen [sinds 1 april 2014 Zorginstituut Nederland] heeft de minister aangeraden vergoeding van deze combinatiepil te beperken tot de groep patiënten die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen.*

Doel van de behandeling van een therapie-ervaren patiënt met virologisch falen door resistentie is het herstellen van de virologische suppressie (hiv RNA <48 kopieën/ml). Volgens de Amerikaanse richtlijn is er geen consensus over de samenstelling van de aanpassing van de behandeling.

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

De volgende hiv-remmers hebben een handelsvergunning voor de Nederlandse markt (data april 2014).

Tabel 2. Hiv-remmers in Nederland

Enkelvoudige preparaten	Combinatie preparaten
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®)	3 NRTI's abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®)
proteaseremmers; PI's atazanavir (Reyataz®) darunavir (Prezista®) fosamprenavir (Telzir®) indinavir (Crixivan®) nelfinavir (Viracept®) ritonavir (Norvir®) saquinavir (Invirase®) tipranavir (Aptivus®)	2 NRTI's + 1 NNRTI emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®) emtricitabine-tenofovir-rilpivirine (Eviplera®)
Integraseremmers; INSTI's raltegravir (Isentress®) dolutegravir (Tivicay®; huidige beoordeling) elvitegravir (Vitekta®)	versterkte ('gebooste') PI lopinavir-ritonavir (Kaletra®)
overige monopreparaten entreeërmer/fusieremmer: enfuvirtide (Fuzeon®) entreeërmer/coreceptorantagonist: maraviroc (Celsentri®) farmacokinetische versterker: cobicistat (Tybost®)	2 NRTI's + 1 versterkte ('gebooste') integraseremmer elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®)

Sinds kort zijn ook generieke hiv-remmers verkrijgbaar op de Nederlandse markt, deze zijn: efavirenz, lamivudine, lamivudine-zidovudine (als vaste combinatie) en nevirapine. De middelen didanosine en abacavir-lamivudine-zidovudine (als vaste combinatie) hebben weliswaar een handelsvergunning in Nederland, maar zij zijn (nog) niet op de markt gebracht door de betrokken registratiehouders.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Dolutegravir, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar. Omdat dolutegravir alleen is onderzocht bij patiënten met een hiv-1 infectie is de huidige beoordeling beperkt tot deze patiëntengroep.

De therapeutische indicatie van dolutegravir is algemeen geformuleerd. Binnen de groep van hiv-1 geïnfecteerden vanaf 12 jaar omvat deze zowel patiënten die niet eerder zijn behandeld met hiv-remmers (therapie-naïeve patiënten), als patiënten die een aanpassing van de bestaande behandeling behoeven (therapie-ervaren patiënten). Bij de therapie-ervaren patiënten kan het gaan om patiënten die voor het eerst een INSTI gebruiken (een switch naar een nieuwe klasse hiv-remmer), maar het kan ook gaan om

mensen die hun bestaande INSTI niet meer kunnen gebruiken door resistentieontwikkeling (een switch binnen de klasse van INSTI's; bijvoorbeeld van raltegravir of elvitegravir naar dolutegravir).

Therapienaïeve hiv-1 patiënten:

Uitgangspunt voor de vergelijkende behandeling is de standaardbehandeling zoals aanbevolen door de Nederlandse behandelrichtlijn.

Dolutegravir is het middel dat nu ter beoordeling voor ligt, een vergelijking met dolutegravir zelf is daarom niet aan de orde. Het toepassen van de combinatiebehandeling met rilpivirine dan wel met elvitegravir zijn beperkt tot bepaalde subgroepen van patiënten (>200 CD4 cellen/mm³ voor rilpivirine, of een CrCL van >70 ml/min voor elvitegravir). Om die reden zijn deze standaardbehandelingen minder geschikt als vergelijking.

Voor patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen dient de combinatiebehandeling met dolutegravir daarom te worden vergeleken met:

- abacavir-lamivudine in combinatie efavirenz of in combinatie met atazanavir geboost met ritonavir (EFV-ABC-3TC of ATV/r-ABC-3TC)
- emtricitabine-tenofovir-efavirenz (FTC-TDF-EFV; =Atripla®)
- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir (FTC-TDF-ATV/r)
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir (FTC-TDF-DRV/r)

Therapie-ervaren maar INSTI-naïef hiv-1 patiënten:

Bij een patiënt die al bekend is met antiretrovirale therapie is de (switch naar een andere) samenstelling van combinatiebehandeling sterk individueel gericht. Er is niet een specifieke behandeling die de voorkeur heeft. Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij mensen die al antiretrovirale middelen gebruiken dient dolutegravir daarom te worden vergeleken met de gebruikelijke behandeling (een op het individu gerichte behandeling). Het kan een wijziging van de samenstelling van de behandeling met NRTI, NNRTI, PI etc. zijn, maar het kan tevens bestaan uit het toevoegen van een middel uit een nieuwe klasse, zoals een INSTI, aan de bestaande combinatiebehandeling.

Therapie-ervaren hiv-1 patiënten met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir

In dit geval geldt ook dat er geen standaardbehandeling is vastgesteld door de beroepsgroep. Dolutegravir dient daarom vergeleken te worden met de gebruikelijke, 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.^{6 7} Hiervan 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 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 14-04-2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: (("integrase inhibitors"[MeSH Terms]) OR "dolutegravir") AND "hiv"[MeSH Terms]; filter: Clinical trial. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 3 en 4 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Opmerking: de FLAMINGO studie (Clotet et al.) dat als vertrouwelijk manuscript in het dossier is opgenomen, is inmiddels gepubliceerd [9].

Tabel 3. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	Onderzoeksoepzet (level of evidence) [ITT/PP]	patiënten		interventie en controle*	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias/ externe validiteit
		aantallen	kenmerken				
A) Therapie naïeve patiënten:							
Walmsley 2013 [8] SINGLE ING 114467	fase 3 RCT (A2); non-inferiority test (Marge: 10%) [ITT-E] £ Bij aangetoond non-inferioriteit (PP en ITT populatie), dan testen op superioriteit adhv 2 ^e uitkomsten (tijd tot virale onderdrukking en verandering aantal CD4 cellen).	833 (tenminste 1 dosis)	plasma hiv-1 RNA ≥1000 kopieën/ml; ≥18 jaar; cART naïef mediaan 35 (18-85) jaar, 84% man Kivexa® gebruikers: HLA-B5701 negatief.	DTG-ABC-3TC (DTG+Kivexa®; n=414) versus EFV-TDF-FTC (Atripla®; n=419) + maskering via placebo	48 wkn	1 ^e : virologische respons op week 48. 2 ^e : - verandering CD4 cellen (week 48 t.o.v. baseline). - resistentie ontwikkeling tegen INSTI.	-Data uit 12 landen (Noord Amerika, Europa en Australië) -1 ^e auteur is medewerker van de fabrikant.
Clotet 2014 [9] FLAMINGO NCT01449929	Gerandomiseerd, open label, fase 3b studie met actieve controle arm (B) [ITT-E]. Non-inferiority test (Marge: 12%) op virologisch respons. Indien aangetoond, dan testen op superioriteit obv andere uitkomsten zoals veiligheid.	484 (tenminste 1 dosis)	plasma hiv-1 RNA ≥1000 kopieën/ml; ≥18 jaar; cART naïef Mediaan 34 (18-67) jaar, 85% man	DTG+BR (n=243) versus DRV/r+BR (n=245) [BR: ABC-3TC of TDF-FTC]	48 wkn	1 ^e : virologische respons op week 48. 2 ^e : - verandering CD4 en CD8 cellen (week 48 t.o.v. baseline). - EQ5D	-Data uit 64 centra in Europa en VS. - open label studie - DRV/r+ABC-3TC is geen aanbevolen eerste keus combinatie. (DRV/r+TDF-FTC is dat wel).
Raffi 2013 [10] en Raffi 2013 [11] SPRING-2 NCT01227824	fase 3 RCT (A2); non-inferiority test (Marge: 10%) [ITT-E]	822 (ten minste 1 dosis)	plasma hiv-1 RNA ≥1000 kopieën/ml; ≥18 jaar; cART naïef	-DTG+BR (n=411) versus -RAL+BR (n=411) [BR: ABC-3TC of TDF-FTC]. Een switch van BR om de toxiciteit te verminderen is toegestaan. + placebo om verschil in inname frequentie (RAL is 2dd) en aantal tabletten te maskeren.	48 wkn en 96 wkn 48 wkn: (DTG n=346; RAL n=355) 96 wkn: (DTG n=349; RAL n=332)	1 ^e : virologisch respons (¥) op week 48 en week 96. 2 ^e : - aantal ptn met resistentie voor INSTI; - verandering CD4 cellen (o.a. week 48 en 96) tov baseline.	- Data van >100 centra van 9 landen in Australië, Europa, Canada en VS -industrie gesponsord studie. - de vergeleken behandeling (RAL+BR) is geen standaard behandeling in NL wegens een twee maal daags dosering.
B) Therapie ervaren patiënten (maar niet eerder behandeld met INSTI):							
Cahn 2013 [12]	fase 3 RCT (A2); non-inferiority opzet (marge: 10%) [ITT-E]	719 (ten minste 1 dosis; ITT-	Virologisch falen ondanks	DTG+BR (n=354) versus RAL+BR	48 wkn	1 ^e : virologische respons op	Data uit 156 centra wereldwijd.

- Definitief -

SAILING ING 112574 NCT01231516	12%). Als non- inferioriteit is aangetoond, dan testen voor superioriteit (nominaal 5% significantie). [mITT-E] II	E populatie); mITT-E populatie: 715.	therapie; hiv- 1 RNA \geq 400 kopieën/ml bij screening en 4 maanden ervoor, of hiv-1 RNA >1000 kopieën/ml bij screening; \geq 18 jaar. Mediane leeftijd 43 (35-49 jaar); 68% man. - 1 of 2 volledig actieve hiv- remmer(s) - niet eerder behandeld met een INSTI - resistentie tegen \geq 2 klassen van ART√.	(n=361) [Background regimes kunnen zijn: DRV/r-TDF, LOP/r-TDF, DRV/r-ETR, LOP/r, ATV/r-TDF, DRV/r-MAR]	week 48. 2°: - resistentie ontwikkeling tegen INSTI - verandering CD4 cellen (tot week 48) t.o.v. baseline.		
Studie ING112578 (P1093) EPAR [15, 13] NCT01302847	Niet gerandomiseerde, fase I/II, open label studie zonder controle groep (C). Lopende studie, data slechts gedeeltelijk gepubliceerd (cohort I, kinderen van 12- 18 jr) via de EPAR van Tivicay®	Totaal: circa 160. Cohort 1 (kinderen 12-18 jaar): n=26	- kinderen <18 jaar die met ART is behandeld - plasma hiv- 1 RNA \geq 1000 kopieën/ml. - Ten minste 1 volledig actieve geneesmiddel in gebruik. 6 cohorten in verschillende leeftijds- categorieën. (12-18 jr; 6- 12 jr; 2-6 jr, 0,5-2 jr; 6 wk-6 mnd). Cohort 1: mediane leeftijd 15 jr (range 12-16 jr), 22% jongens.	Dag 1-10 DTG als functionele monotherapie, onder handhaving van de bestaande (niet optimaal gebleken) behandeling. Vanaf dag 11: optimaliseren van de BR (en DTG continueren). Dosis DTG wordt van tevoren (in fase 1) bepaald voor ieder cohort; target is ong. 1 mg/kg lichaamsgewicht.	24 wkn (en 48 wkn: geen data beschik baar) 1° toxiciteit en farmaco- kinetiek. 2°: virologisch respons.	- fase I/II studie: dosis nog vast te stellen - virologisch respons is geen primair uitkomstmaat - open label, geen vergelijkende arm	
c) therapie-ervaren patiënten met resistentie voor raltegravir en/of elvitegravir:							
Castagna 2014 [14 15] VIKING-3 NCT01328041	Een-armig, open label, fase 3 studie (C). [ITT-E]	Ten minste 1 dosis DTG: n=183 Op dag 8: n=179 Op week 24: n=161	plasma hiv-1 RNA \geq 500 kopieën/ml; \geq 18 jaar (mediaan 48 [43-52] jaar; 77% man); ART ervaren (mediaan 14 jaar [8,5- 17,3 jaar] behandeld), INSTI (RAL of ELV)	Een-armig, daarom geen controle groep Dag 1-7: vervangen van RAL of ELV door DTG 2dd 50mg onder handhaving van de bestaande (niet optimaal gebleken) BR; Dit is de	24 wkn Data van 48 weken: zie EPAR	1°: - gemiddelde verandering plasma hiv-1 RNA, dag 8 t.o.v. dag 0 - virologisch respons op week 24.	- open label studie met 2 variabelen (DTG en BR) - korte follow-up - dosering DTG is verhoogd tot 2dd50mg - Data uit 65 centra in de VS, Canada en Europa

ervaren, maar DTG naïef. Mediane behandelduur RAL: 2,5 jaar (2-132 mnd).
 - virologisch gefaald op INSTI behandeling en aangetoond resistentie voor RAL of ELV.
 - resistentie tegen ten minste 1 middel van de 3 andere klassen van ART.

functionele monotherapie fase.
 Vanaf dag 8: optimaliseren van de BR (en DTG continueren).

* voor afkortingen van de verschillende hiv-remmers: zie ook de afkortingenlijst (tabel 1) op pagina 4 van dit rapport.
 BR: background regime (achtergrondbehandeling; backbone); INSTI: integrase strand transfer inhibitor; ART: antiretrovirale therapie.
 ABC-3TC: abacavir-lamivudine; TDF-FTC: tenofovir-emtricitabine; DTG-ABC-3TC= dolutegravir (1dd50mg) – abacavir (2dd600mg) - lamivudine 2dd300mg (ACB-3TC=Kivexa®); EFV-TDF-FTC= efavirenz-tenofovir-emtricitabine (600mg-300mg-200mg; Atripla®; 1dd). DRV/r: darunavir-ritonavir. Voor het maskeren van verschil in toedieningsfrequentie (2 maal daags versus 1 maal daags) en het aantal in te nemen tabletten worden placebo tabletten ingezet.
 £ ITT-E = Intention-to-Treat Exposed = alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van de studie medicatie heeft ingenomen.
 ¶ mITT-E = modified ITT-E (ITT-E, met exclusie van patiënten van behandelcentra die niet meer voldoen aan de GCP criteria).
 ¥ Virologisch respons is gedefinieerd als: percentage patiënten met een plasma hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën per ml.
 √ SAILING studie: deelnemers van het onderzoek kan een resistentie hebben tegen nucleoside/nucleotide reverse transcriptase remmer (NRTI), non-nucleoside reverse transcriptase remmer (NNRTI), protease remmer (PI), fusieremmers (T20) of entreeremmer (chemokine receptor 5 [CCR5] antagonist).

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR Tivicay® [15]	EMA, Londen (05-02-2014)
SPC Tivicay® [16]	EMA, Londen (05-02-2014)
Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of hiv infection (EMA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 1) [6]	CHMP/EMA, London, 2008
Richtlijn hiv [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.
Farmacotherapeutisch rapport Stribild® [7]	CVZ Diemen (2013)
Clinical use of HIV integrase inhibitors. A systematic review and meta-analysis. Messiaen et al. [17]	Plos One 2013
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. [18]	Molina et al. (2012)
A randomized phase 3 study comparing once-daily elvitegravir to twice-daily raltegravir in treatment-experienced subjects with HIV-1 infection: 96-week results. [19]	Elion et al. (2013)

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Evidentie.

Tabel 5A. Gunstige effecten van dolutegravir en de vergeleken behandelingen, bij volwassen therapie-naïeve patiënten met hiv-1 infectie, na 48 of 96 weken behandeling.

primaire eindpunt: Virologisch respons (patiënten met plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml).						
	<i>Interventie</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Virologisch respons</i>	<i>Gecorrigeerd verschil</i>	<i>[95% BI]</i>	<i>Statistisch test</i>
SINGLE studie; Walmsley 2013 [8];						
48 wkn follow-up	DTG-ABC-3TC (=DTG+Kivexa®)	414	88%	7,4%	[2,5 tot 12,3%]	Non-inferioriteit op 1 ^e eindpunt
	EFV-TDF-FTC (=Atripla®)	419	81%			
FLAMINGO studie; Clotet 2014 [9]; achtergrondbehandeling: ABC-3TC (Kivexa®) of TDF-FTC (Truvada®)						
48 wkn follow-up	DTG	242	217 (90%)	7,1 %	[0,9 tot 13,2%]	Non-inferioriteit op 1 ^e eindpunt
	DRV/r	242	200 (83%)			
SPRING-2 studie; Raffi 2013 [10 11]; achtergrondbehandeling: ABC-3TC (Kivexa) of TDF-FTC (Truvada®)						
48 wkn fup [10]	DTG	411	361 (88%)	2,5%	[-2,2 tot 7,1%]	Non-inferioriteit
	RAL	411	351 (85%)			
96 wkn fup [11]	DTG	411	332 (81%)	4,5%	[-1,1 tot 10,0%]	Non-inferioriteit
	RAL	411	314 (76%)			
Secundair eindpunt: aantal CD4-T cellen, einde van de follow-up (48 weken) t.o.v. baseline.						
	<i>Interventie</i>	<i>Aantal patiënten</i>	<i>Mediaan aantal CD4 cellen/mm³ op baseline</i>	<i>Verandering in aantal CD4 cellen/mm³ t=48 weken vs baseline</i>	<i>P-waarde</i>	
SINGLE studie [8]	DTG-ABC-3TC	414	335	267	P<0,001	
	EFV-TDF-FTC	419	339	208		
FLAMINGO [9]	DTG	242	390	210 (IQR 120-350)		
	DRV/r	242	400	210 (IQR 110-290)		
SPRING-2 [10]	DTG	411		230		
	RAL	411		230		

DTG= dolutegravir; ABC-3TC: abacavir-lamivudine (=Kivexa®); EFV-TDF-FTC: efavirenz-tenofovir-emtricitabine (=Atripla®); DRV/r: darunavir-ritonavir; TDF-FTC: tenofovir-emtricitabine (=Truvada®); RAL=raltegravir.

Bij de beoordeling van de gunstige effecten van dolutegravir bij therapie-naïeve hiv-1 geïnfecteerden is een directe vergelijking gemaakt met meerdere standaardbehandelingen: een dolutegravir-bevattende combinatiebehandeling is in de SINGLE studie vergeleken met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (Atripla®) en in de FLAMINGO studie met een backbone met 2 NRTI's in combinatie met darunavir geboost met ritonavir.

In de laatste studie (FLAMINGO) kan de NRTI backbone bestaan uit abacavir-lamivudine of uit emtricitabine-tenofovir. Met andere woorden, de vergelijkende arm van deze studie kan DRV/r plus ABC-3TC of DRV/r plus FTC-TDF zijn. In de Amerikaanse (DHHS) richtlijn, waar de Nederlandse richtlijn naar verwijst, worden de combinaties DRV/r plus FTC-TDF aanbevolen (bewijskracht A-I). Echter, de combinatie DRV/r plus ABC-3TC, met een lagere bewijskracht van B-II, wordt niet als eerste keus therapie maar als een alternatief regime beschouwd.

Volgens de Nederlandse richtlijn wordt de combinatiebehandeling met raltegravir (vanwege de twee maal daagse dosering) niet als eerste keus aanbevolen voor de behandeling van therapie-naïeve patiënten. De resultaten van de SPRING-2 studie werden daarom alleen als ondersteunend bewijs meegenomen.

Zowel de SINGLE studie als de FLAMINGO studie hebben een opzet van non-inferioriteit (marge: 10% respectievelijk 12%). Uit de resultaten is gebleken dat dolutegravir niet inferieur is aan de vergeleken behandelingen als het gaat om het bereiken van een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (primair eindpunt). Nadat non-inferioriteit is aangetoond, is vervolgens getest voor superioriteit, dit mede op basis van secundaire uitkomsten. Bij de SINGLE studie is deze secundaire uitkomstmaat de tijd tot virale onderdrukking (28 dagen bij dolutegravir-arm en 84 dagen bij de Atripla®-arm). Hieruit is superioriteit gebleken (P=0,003).

Bij de FLAMINGO studie zijn er meerdere parameters betrokken bij de superioriteitstest: het staken van de therapie door de behandeling, tijd tot virologisch falen, bijwerkingen, gebrek aan werkzaamheid, LDL en tijd tot virologisch onderdrukking. Ook hier is superioriteit aangetoond (P=0,0025).

Verder bleek uit de SPRING-2 studie dat dolutegravir niet inferieur is aan raltegravir als het gaat om het bereiken van virologisch respons (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) therapie-naïeve hiv-1 patiënten.

Wat betreft het aantal CD4 positieve T-lymfocyten is er een significant verschil gemeten in de SINGLE studie: na een behandeling van 48 weken met dolutegravir (in combinatie met abacavir-lamivudine) is er een toename van 267 cellen/mm³, en in de controle arm met Atripla® is die toename 208 cellen/mm³; P<0,001). Dit gunstig effect op het secundaire eindpunt van CD4 cellen kan echter niet worden gemeten in de andere 2 RCT's; zowel in de FLAMINGO studie als de SPRING-2 studie kan geen significant verschil worden aangetoond in het aantal CD4 cellen na 48 weken behandeling tussen de interventie arm en de controle arm.

Tabel 5B. Gunstige effecten van dolutegravir (en de vergeleken behandeling), bij therapie-ervaren (maar INSTI naïeve) patiënten met hiv-1 infectie, na een behandeling van 48 weken (bij volwassenen) of 24 weken (bij kinderen).

	<i>SAILING studie bij volwassenen (Cahn) [12, 15]:</i>				<i>studie ING 112578, P1093 (data van cohort 1: kinderen 12-18 jr) [15]</i>
	<i>DTG+BR (n=354)</i>	<i>RAL+BR (n=361)</i>	<i>Gecorrigeerd Verschil [95% BI]</i>	<i>p</i>	<i>Toevoegen van DTG (een-armige studie) n=23</i>
<i>primaire eindpunt:</i>					
- virologisch respons (percentage patiënten met plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml).	71% (251/354)	64% (230/361)	7,4% [0,7 tot 14,2]	P=0,03 Superioriteitstest	70% (16/23)
<i>Secundair eindpunt:</i>					
- gemiddeld toename van aantal CD4-T lymfocyten, week 48 t.o.v. baseline (gemiddeld aantal CD4 cellen/mm ³ bij baseline: 204,5 DTG vs 193,0 RAL)	162 (SD 151)	153 (SD 144)		n.s.	Geen data beschikbaar

DTG= dolutegravir (1dd50mg bij volwassenen, kinderen 1 maal daags ongeveer 1 mg/kg); RAL= raltegravir 2dd400mg; BR= background regime en deze achtergrondbehandelingen kunnen zijn: DRV/r-TDF (19%), LOP/r-TDF (11%), DRV/r-ETR (10%), LOP/r (10%), ATV/r-TDF (10%) of DRV/r-MAR (6%).

Bij therapie ervaren patiënten met hiv-1 infectie die niet eerder zijn behandeld met een integrase remmer is dolutegravir effectiever dan raltegravir in het bereiken van een virologisch respons (gedefinieerd als plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml; SAILING studie; 48 weken). Het gecorrigeerd verschil tussen beide onderzoeksarmen is 7,4% [95% BI: 0,7 tot 14,2%] met een P=0,03.

Deze resultaten bij volwassenen kan ook worden waargenomen bij adolescenten van 12-18 jaar (Studie ING112578; EPAR dolutegravir [15]). In deze een-armige studie bereikte 16 van de 23 onderzochte kinderen een virologisch respons na 24 weken behandelen (70%).

Er is geen significant verschil in de gemiddelde toename in CD4 cellen na 48 weken behandelen tussen een cART met dolutegravir en een cART met raltegravir (162 versus 153 cellen/mm³; n.s.). Het effect van dolutegravir op het aantal CD4 cellen bij kinderen/adolescenten is niet bekend.

Tabel 5 C. Gunstige effecten van dolutegravir bij volwassen patiënten met hiv-1 infectie, die resistentie hebben ontwikkeld tegen raltegravir of elvitegravir na 8 dagen of na 24 weken behandeling.

VIKING-3 studie, een-armig, n=183 [14]		<i>Baseline waarde</i>
virologisch respons (patiënten met plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) op week 24. % (n/N) [95% BI]	69% (126/183) [62-76%]	Meer dan 60% van de deelnemers had >10.000 kopieën/ml
Verandering in aantal CD4 positieve cellen week 24 t.o.v. baseline (mediaan aantal cellen/mm ³ ; IQR)	+ 61 (20-130)	140 (40-330)
Gemiddelde verandering plasma hiv-1 RNA dag 8 t.o.v. baseline (log ₁₀ kopieën/ml; SD).	- 1,43 (0,61)	4,38 (3,67-4,93)

Bij hiv-1 geïnfecteerden met virologisch falen door resistentieontwikkeling, inclusief resistentie tegen raltegravir of elvitegravir, is dolutegravir werkzaam gebleken. In deze groep volwassen patiënten bereikte 126 van de 183 (69%) een virologisch respons (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml). Het aantal CD4 cellen is na 24 weken behandelen met 61 toegenomen. In deze een-armige, open label studie is geen vergelijking gemaakt met een andere behandeling waardoor de relatieve effectiviteit niet kan worden bepaald.

Verder is de verandering van plasma hiv-1 RNA op dag 8 ten opzichte van de baseline (uitgedrukt als log₁₀ kopieën/ml) ook gerapporteerd. Deze effecten gemeten op dag 8 kan alleen worden toegeschreven aan de toevoeging van dolutegravir omdat de (niet optimaal gebleken) BR pas wordt aangepast vanaf dag 8.

De uitdrukking log₁₀ kopieën/ml is een afgeleide maat om de hoeveelheid RNA voor hiv-1 aan te geven (log transformatie). Op baseline is het plasma hiv-1 RNA niveau 4,38 log₁₀ kopieën/ml. De gemiddelde verandering van plasma hiv-1 RNA (dag 0-8) is -1,43 log₁₀ kopieën/ml. Omdat de getallen vóór de log transformatie niet werden vermeld in de publicatie zijn deze gegevens lastig te interpreteren.

Andere evidentie bij VIKING-3 studie:

Op basis van univariate en multivariate analyses van hun studieresultaten komt Castagna et al. [14] ook tot de volgende bevindingen:

- De subgroep zonder Q148 mutatie heeft de beste respons.
- De antivirale respons neemt toe als de Fold Change voor DTG (DTG FC) afneemt. FC is een maat die de verhouding aangeeft tussen een begin waarde en een eindwaarde^c. In geval van DTG FC gaat het om de 50% inhibitoire concentratie van dolutegravir bij een resistent virus t.o.v. het wilde type virus. Als de DTG FC afneemt, dan is er minder dolutegravir nodig voor eenzelfde respons of anders gezegd: de antivirale respons neemt toe.
- Een toegenomen activiteit van de BR (optimized background regime; OBR) verbetert de respons op dag 8 of op week 24 niet significant.
- de resistentie status op baseline (d.w.z. DTG FC en genotypische integrase mutatie groep) was de sterkste voorspellende factor voor een virologisch respons.
- Een DTG FC >10 en de aanwezigheid van Q148 mutatie + ≥2 secundaire mutaties zijn geassocieerd met een slechter virologisch respons op dag 8 en op week 24. Patiënten in de groep met Q148 mutatie + ≥2 mutaties (van G140A/C/S, E138A/K/T of L742) hadden een lager respons op dag 8 dan de groep zonder Q148, hun odds om hiv-1 RNA <50 kopieën/ml op week 24 te bereiken is 96% lager.

Extrapolatie.

Kinderen en adolescenten:

- Dolutegravir is niet onderzocht bij therapie-naïeve hiv-1 geïnfecteerden jonger dan 18 jaar. Er zijn zeer beperkte onderzoeksgegevens beschikbaar van dolutegravir bij adolescenten van 12-18 jaar, deze patiënten hebben een lichaamsgewicht van tenminste 40 kg, en verder geen resistentie tegen antiretrovirale middelen. De onderzochte groep is vooralsnog klein (n=23) en de follow-up duur is kort (data van 24 weken). Volgens het studieprotocol kunnen ook adolescenten

^c Bijvoorbeeld: een initiële waarde van 30 en een eindwaarde van 60 leidt tot een FC van 2. Omgekeerd, bij een initiële waarde van 60 en een eindwaarde van 30, dan is de FC 0,5 (of -2).

worden geïncludeerd die op dat moment niet zijn behandeld met cART, maar wel ooit zijn geweest. Hieronder vallen ook degenen die na de geboorte behandeld zijn geweest om moeder-kind transmissie te voorkomen. Daar hiv besmetting bij jonge kinderen met name via de moeder verloopt en profylaxe/behandeling met cART bij deze pasgeborene gebruikelijk is in Nederland, zullen er weinig tot geen kinderen zijn die nooit een ART toegediend hebben gekregen. Er zijn geen aanwijzingen dat dolutegravir minder werkzaam zou zijn bij adolescenten van 12-18 jaar die momenteel niet behandeld zijn met cART, maar wel daarmee moeten starten.

- Voor kinderen die jonger zijn dan 12 jaar, een lichaamsgewicht hebben minder dan 40 kg, en voor kinderen die wel resistentie hebben ontwikkeld tegen ART's zijn geen klinische gegevens beschikbaar. Over eventuele werkzaamheid en veiligheid van dolutegravir bij deze groepen kinderen/adolescenten is een gefundeerd uitspraak niet mogelijk. Hiervoor ontbreken klinische data.

Discussie.

A. therapie naïeve volwassenen met hiv-1 infectie.

- Bij de behandeling van een hiv-1 infectie bij volwassenen die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen is dolutegravir vergeleken met 2 aanbevolen eerste keus behandelingen (standaardbehandelingen): met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (EFV-TDF-FTC; =Atripla®; SINGLE studie van Walmsey et al.) en met darunavir-ritonavir+emtricitabine-tenofovir (DRV/r-FTC-TDF; FLAMINGO studie van Clotet et al.). Dolutegravir is echter niet in een klinische studie direct vergeleken met de andere standaardbehandelingen die in aanmerking komen voor een vergelijking, namelijk abacavir-lamivudine (Kivexa®) in combinatie met efavirenz (EFV-ABC-3TC), abacavir-lamivudine in combinatie met atazanavir geboost met ritonavir (ATV/r-ABC-3TC), of atazanavir-ritonavir plus emtricitabine-tenofovir (ATV/r-FTC-TDF). Vraag is of informatie over deze vergelijkingen ook vereist is voor deze beoordeling.
 - o Hoewel er geen directe vergelijking is gemaakt met atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine (ATV/r-ABC-3TC) of met efavirenz plus abacavir-lamivudine (EFV-ABC-3TC), is de combinatiebehandeling met dolutegravir wel vergeleken met abacavir-lamivudine in combinatie met darunavir-ritonavir (DRV/r-ABC-3TC; FLAMINGO studie). De betekenis van deze vergelijking met een ABC-3TC bevattend schema is in de praktijk beperkt, omdat een cART 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 (SHM cijfers 2011).⁷
 - o In de DHHS guidelines (onder initiële hiv-1 behandeling bij volwassenen op pagina F-3) is het volgende vermeld: *RTV-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.*²⁰ *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.
 - o Omdat er wel onderzoeksgegevens beschikbaar zijn voor de vergelijking met darunavir, er geen aanwijzingen zijn dat de werkzaamheid bij atazanavir in dit geval wezenlijk anders zal zijn, en het feit dat Kivexa® in de praktijk weinig wordt gebruikt, vindt de WAR het ontbreken van een vergelijking met EFV-ABC-3TC en met ATV/r-ABC-3TC in dit geval aanvaardbaar.
- In de SINGLE studie (Walmsley et al.) wordt dolutegravir+ Kivexa® (DTG-ABC-3TC) vergeleken met Atripla® (EFV-TDF-FTC). Op basis van de primaire uitkomstmaat (virologisch respons op 48 weken) is in de initiële test non-inferioriteit aangetoond (88% versus 81%; 12% marge). De combinatiebehandeling met DTG is niet minder werkzaam gebleken dan de vergeleken standaardbehandeling met Atripla®. Vervolgens is getest op superioriteit en inderdaad is superioriteit ook aangetoond. Echter, deze test is niet alleen gebaseerd op de primaire uitkomstmaat (het onderdrukken van het virus), maar berekend door data uit een secundaire uitkomstmaat (tijd tot virale onderdrukking) ook erbij te betrekken. De klinische relevantie van een kortere tijd tot virale onderdrukking (28 versus 84 dagen) is onduidelijk. Een hiv-infectie is een chronische aandoening en een behandeling met cART is in principe levenslang. Voor de beoordeling van de effectiviteit is de virologisch respons (het bereiken van een hiv-1 RNA van <50 kopieën/ml) de belangrijkste parameter. In vergelijking met de controle arm met Atripla® is een dolutegravir-bevattende regime non-inferieur gebleken wat betreft de primaire uitkomstmaat. Met andere woorden: De combinatiebehandeling van dolutegravir is niet minder effectief dan Atripla® bij therapienaïeve patiënten met hiv-1 infectie van 18 jaar of ouder in het bereiken van een virologisch respons.
- In de FLAMINGO studie (Clotet et al.) wordt dolutegravir direct vergeleken met darunavir geboost met ritonavir (DRV/r); beide onderzoekarmen kregen ook een achtergrondbehandeling (BR) die kan bestaan uit de combinatie abacavir-lamivudine (ABC-3TC; Kivexa®) of de combinatie

tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC; Truvada®). Dit houdt in dat de controle arm kan bestaan uit een combinatie van DRV/r+TDF-FTC of een combinatie van DRV/r+ACB-3TC. Omdat DRV/r+ABC-3TC geen (eerste keus) standaardbehandeling is in Nederland maar een alternatieve (tweede keus) regime, maakt de interpretatie van de resultaten van deze studie lastiger. Door de methodologische beperkingen is de zeggingskracht van deze studie, in relatie tot de Nederlandse behandelpraktijk, daarom ook minder dan de statistische toets aangeeft. Het selecteren van geschikte subgroepen die voor de Nederlandse praktijk relevant zijn, is helaas niet mogelijk door het ontbreken van data.

Uit de FLAMINGO studie is eveneens een non-inferioriteit aangetoond tussen de interventiearm met dolutegravir en de controle arm (virologisch respons bij 90% versus 83% van de patiënten; 12% marge). Ook hier is na het aantonen van non-inferioriteit een superioriteitstest voorzien. De parameters die hierbij zijn betrokken zijn meerdere en divers van aard. Door deze complexe statistische berekeningen is het de vraag wat de waarde van deze test is voor de beoordeling van de gunstige effecten. Bijwerkingen worden in dit rapport immers als ongunstige effecten meegewogen. Ook hier is aangetoond dat combinatiebehandeling van dolutegravir is niet minder effectief dan de vergeleken behandelingen bij therapie-naïeve hiv-1 volwassen patiënten.

- In de SPRING-2 studie (Raffi et al.) wordt dolutegravir vergeleken met raltegravir, beide een integraseremmer. Hierbij worden alle patiënten ook behandeld met een achtergrondbehandeling die kan bestaan uit abacavir-lamivudine (ABC-3TC; Kivexa®) of tenofovir-emtricitabine (TDF-FTC; Truvada®). Raltegravir wordt in Nederland niet aanbevolen door de hiv-richtlijn vanwege een dosering van 2 maal per dag. Dolutegravir wordt daarentegen eenmaal per dag ingenomen. Omdat de combinatiebehandeling met raltegravir geen standaardbehandeling is bij therapie-naïeve hiv-1 patiënten wordt de SPRING-2 studie daarom alleen als ondersteunend bewijs beschouwd. Dolutegravir is niet minder effectief dan raltegravir bij de behandeling van therapie-naïeve hiv-1 geïnfecteerde volwassenen.

B. ART ervaren, maar INSTI naïeve volwassenen en adolescenten (12-18 jaar) met hiv-1.

- In de SAILING studie (Cahn et al.) wordt dolutegravir (DTG) direct vergeleken met raltegravir (RAL), beide in combinatie met een achtergrondbehandeling (BR) met diverse samenstellingen (6 verschillende opties, voor de exacte combinaties zie tabel 3 onder B). De Nederlandse richtlijn geeft geen standaardbehandeling aan bij de therapie-ervaren patiëntengroep omdat deze afhankelijk is van de individuele situatie. De combinatiebehandelingen waarmee dolutegravir worden vergeleken kunnen daarom als gebruikelijke behandelingen worden beschouwd.
- De virologisch respons bij de interventiearm (DTG+BR) is 71% en bij de controle arm (RAL+BR) 64% na 48 weken behandelen. Het verschil van 7,4% is statistisch significant en voldoet aan de superioriteitstest, een test die is uitgevoerd nadat non-inferioriteit is aangetoond. Omdat deze superioriteitstest uitsluitend gebaseerd is op de primaire uitkomstmaat vindt de WAR de test relevant en acceptabel. Dolutegravir is effectiever in het bereiken van een virologisch suppressie dan raltegravir bij volwassen hiv-1 patiënten die reeds met antiretrovirale middelen zijn behandeld, maar nog niet met integraseremmers (ART ervaren maar INSTI naïeve patiënten).
- Een directe vergelijking van dolutegravir met een ander integraseremmer, namelijk elvitegravir is niet gemaakt. In een andere klinische studie (Studie 145; niet nader beschreven in dit rapport) met therapie ervaren hiv-1 patiënten is raltegravir en elvitegravir (als onderdeel van de vaste combinatie in het middel Stribild®) even effectief gebleken: de virologisch respons na 48 weken 58% bij raltegravir en 59% bij elvitegravir/Stribild® [18] en 45% en 48% respectievelijk na 96 weken [19]. Of een indirecte vergelijking hiermee te maken is met dolutegravir, blijft de vraag: de response in de SAILING studie ligt beduidend hoger dan die in de Studie 145.
- In de studie ING112578 is dolutegravir onderzocht in ART ervaren adolescenten van 12-18 jaar met tenminste 40 kg lichaamsgewicht. Door de opzet van de studie (fase I/II, geen controlegroep, studie loopt nog) zijn er slechts beperkt data beschikbaar. Na 24 weken behandelen is bij 16 van de 23 kinderen een virologisch respons gemeten of wel bij 70%, een percentage die vergelijkbaar is met de resultaten bij de volwassen populatie. De werkzaamheid en veiligheid van dolutegravir bij kinderen dient nader te worden onderzocht.

C. Integrase (raltegravir of elvitegravir) resistente groep volwassenen met hiv-1.

- In de VIKING-3 studie zijn volwassen hiv-1 patiënten opgenomen die al langer zijn behandeld met cART en hebben gefaald op een behandeling met raltegravir of elvitegravir. Dit is een een-armige open label studie waarbij niet is vergeleken met een controle. Kans op bias is hierbij reëel. De geïncludeerde patiënten hebben allen een of meerdere mutaties in de integrase en zijn resistent voor ten minste 1 antiretrovirale geneesmiddel. Het vervangen van de niet meer werkzame raltegravir of elvitegravir door het middel dolutegravir, gevolgd door het optimaliseren van de achtergrondbehandeling (OBR) vanaf dag 8 leidt bij 69% van de patiënten tot een virologisch respons na 24 weken behandelen. Hiermee is de werkzaamheid van dolutegravir in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrond behandeling aangetoond bij deze patiëntengroep. Het effect wat uitsluitend is toe te schrijven aan dolutegravir is lastig te

eliminieren omdat er sprake is van een dubbele interventie vanaf dag 8 (vervanging van integraseremmer én optimaliseren van de BR), bovendien ontbreekt er een juiste controlegroep in de studie.^o Wat wel is gerapporteerd is de verandering van plasma hiv-1 RNA op dag 8 t.o.v. baseline. Omdat de BR dan nog niet is geoptimaliseerd, is de verandering van integraseremmer (het gebruiken van dolutegravir) de enige wijziging in de therapie. De data laten zien dat de gemiddelde verandering $-1,43 \log_{10}$ kopieën/ml met een standaard deviatie van 0,61. De klinische relevantie van deze uitkomsten, na een zeer beperkte behandelduur van 8 dagen, is niet duidelijk.

- Op basis van de analyse bij deze studie is ook gebleken dat de subgroep zonder Q148 mutatie de beste respons heeft. Patiënten met een DTG FC>10 en de aanwezigheid van Q148 mutatie + ≥ 2 secundaire mutatie van G140A/C/S, E138A/K/T of L742 zijn voorspeller van een slechter virologisch respons op de behandeling van DTG/OBR. Door rekening te houden met deze prognostische factoren kan de keuze van de behandeling beter worden bepaald.

Conclusies.

- Bij de behandeling van therapienaïeve volwassen patiënten met hiv-1 infectie is de combinatiebehandeling met dolutegravir niet minder effectief dan de standaardbehandelingen. Hierbij is een directe vergelijking gemaakt met emtricitabine-tenofovir-efavirenz (FTC-TDF-EFV; Atripla®) en met emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir (FTC-TDF-DRV/r). Het percentage patiënten met virologisch respons (*i.e.* het bereiken van een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na 48 weken behandelen met dolutegravir is bijna 90% en dit effect is niet inferieur aan die van de standaardbehandelingen.
- Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten vanaf 12 jaar is een dolutegravir-bevattend regime effectiever dan een raltegravir-bevattend regime. Virologisch respons is gemeten bij 71% van de patiënten die behandeld zijn met dolutegravir en bij 64% van de raltegravir-gebruikers, een significant verschil van 7,4% (P=0,03).
- Bij de behandeling van hiv-1 patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir is dolutegravir werkzaam gebleken. Het vervangen van raltegravir/elvitegravir door dolutegravir, in combinatie met het optimaliseren van de achtergrondbehandeling, leidt bij 64% van de patiënten tot een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml (virologisch respons) na 24 weken behandelen.

3b Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van dolutegravir is beoordeeld door de CHMP/EMA en gerapporteerd in de SmPC van Tivicay®.¹⁶ Deze beoordeling van de EMA is gebaseerd op gepoolde gegevens uit klinische fase IIB- en fase III-onderzoeken bij 980 niet eerder behandelde patiënten, 357 eerder behandelde patiënten die niet waren blootgesteld aan integraseremmers en 234 patiënten bij wie eerdere behandeling, waaronder die met een integraseremmer (inclusief resistentie tegen de klasse van de integraseremmers), faalde. De ernstigste bijwerking die in een individuele patiënt werd gezien, was een overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten. De vaakst geziene bijwerkingen tijdens de behandeling waren misselijkheid (8%), diarree (6%) en hoofdpijn (4%).

Evidentie.

Tabel 6. Ongunstige effecten van dolutegravir en de vergeleken behandelingen.

	<i>dolutegravir</i> ¹⁶	<i>Raltegravir</i> ²¹	<i>Elvitegravir (als onderdeel van Stribild®)</i> ⁷	<i>Atripla® (efavirenz, emtricitabine, tenofovir)</i> ⁷
meest frequent	<u>Ze</u> er vaak: Hoofdpijn, misselijkheid, diarree. <u>V</u> aak: Insomnia, abnormale dromen, duizeligheid. Braken, flatulentie, bovenbuikpijn, abdominaal pijn of ongemak. Huiduitslag, pruritus. Vermoeidheid. Verhoging van ALAT en ASAT, verhoging CPK.	<u>V</u> aak: Verminderd eetlust. Abnormaal dromen, slapeloosheid, depressie. Duizeligheid, hoofdpijn. Vertigo. Opgezwollen buik, buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid, braken. Huiduitslag. Astenie, vermoeidheid,	<u>Ze</u> er vaak: misselijkheid. Diarree. <u>V</u> aak: Verminderde eetlust. Slapeloosheid, ongewone dromen, Hoofd/duizeligheid. Braken, maagdarmsel aandoeningen. Huiduitslag. Vermoeidheid.	<u>V</u> aak: Psychische stoornissen. Zenuwstelselaandoeningen. Maagdarmsel aandoeningen.

^o De VIKING-4 studie is een vervolgstudie van VIKING-3 waarbij rekening is gehouden met een controle (placebo) groep. Zie EPAR van Tivicay®. Op dit moment zijn er echter nog te weinig data beschikbaar om erover te rapporteren.

		pyrexia. Verhoogd ALAT, ASAT, triglyceriden, lipase, pancreas amylase in bloed; atypische lymfocyten.		
ernstig	overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten	(Herpes) infectie, bloedarmoede, psychische stoornis, zelfmoordneiging, ontsteking (maag/lever), leverfalen, allergische huiduitslag.	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 de SINGLE studie van Walmsley et al staakte 2% (10/414) patiënten in de interventiearm (dolutegravir in combinatie met abacavir en lamivudine) de behandeling ten gevolge van bijwerkingen, in de controlegroep (Atripla®) is dit percentage beduidend hoger, namelijk 10% (42/419) van de deelnemers. De belangrijkste redenen van uitval zijn neuropsychiatrische bijwerkingen. In de FLAMINGO studie is het percentage uitval door diverse bijwerkingen respectievelijk 1% (3/242 patiënten uit de dolutegravir arm) en 4% (9/242 patiënten uit de controle arm). In de SPRING studie is de uitvalpercentage 2% in beide onderzoekarmen.

In-vivo-resistentie (SPC Tivicay® [16])

Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + een BR met 2 NRTI's kregen werd geen enkele ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of de NRTI-klasse gezien (n=876, follow-up van 48-96 weken).

Bij patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die niet eerder met de klasse van de integraseremmers (SAILING-studie) waren behandeld, werd integraseremmer mutatie waargenomen bij 4 van de 354 patiënten (follow-up 48 weken) die behandeld werden met dolutegravir in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling (BR). Van deze vier hadden twee proefpersonen een unieke R263K-integrasesubstitutie met een maximale FC (fold change) van 1,93; één proefpersoon had een polymorfe V151V/I-integrasesubstitutie met een maximale FC van 0,92; en één proefpersoon had reeds bestaande integrasemutaties en wordt aangenomen dat die met integrase bekend was of door overdracht geïnfecteerd was met een integraseresistent virus.

In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers (VIKING-3) werden de volgende mutaties geselecteerd bij 31 patiënten met een in het protocol gedefinieerd virologisch falen tot en met week 24 en met gepaarde genotypen (allemaal behandeld met dolutegravir 50 mg tweemaal daags + geoptimaliseerde achtergrondmiddelen): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=8), E138K/A (n=7), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), en N155H (n=1) en E157E/Q (n=1). Tijdens de behandeling ontstane integraseresistentie verscheen meestal bij patiënten met een voorgeschiedenis van de Q148-mutatie (baseline of bij anamnese).

Tot en met week 48 werden er in de SPRING-2 en SINGLE studies in de dolutegravir-bevattende armen geen INSTI-resistente mutaties vastgesteld, noch (een tijdens de behandeling ontstane) resistentie tegen de achtergrondbehandeling. In de SPRING-2 studie faalden vier proefpersonen in de raltegravir-arm met grote NRTI-mutaties en ontwikkelde één proefpersoon resistentie tegen raltegravir; in SINGLE studie faalden vier proefpersonen in de EFV/TDF/FTC-arm met mutaties die geassocieerd worden met NNRTI-resistentie en ontwikkelde één proefpersoon een grote NRTI-mutatie.

Extrapolatie.

Adolescenten van 12-18 jaar: Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens bij jongeren (patiënten van 12 jaar tot jonger dan 18 jaar oud die ten minste 40 kg wegen) waren er geen bijkomende soorten bijwerkingen gemeld naast de bijwerkingen die zijn waargenomen bij volwassen populaties.¹⁶

Discussie

Het bijwerkingenprofiel tussen dolutegravir, raltegravir, elvitegravir (in de vaste combinatie elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir = Stribild®) en die van Atripla® (efavirenz-tenofovir-emtricitabine) verschillen niet wezenlijk met elkaar. Echter, in de SINGLE studie is een groter percentage patiënten die met efavirenz/Atripla® zijn behandeld en moeten stoppen vanwege bijwerkingen (10% in vergelijking met 2% bij dolutegravir-gebruikers). De belangrijkste bijwerkingen die tot uitval leidt in de onderzoeksgroep met Atripla® leiden zijn neuropsychiatrische bijwerkingen.

Duizeligheid (<1% versus 5%) en rash (1% versus 5%) kwamen significant minder vaak voor bij dolutegravir dan bij efavirenz/Atripla®; slapeloosheid kwam weer wat vaker voor bij dolutegravir dan bij efavirenz/Atripla® (15% versus 9%).

Bij patiënten met raltegravir resistentie: net als bij elvitegravir/cobicistat zorgt dolutegravir voor een geringe stijging in het serumcreatinine van ongeveer 10-13 micromolair. Ook hier is er geen glomerulaire toxiciteit maar remt dolutegravir de tubulaire secretie van creatinine via de OCT2-transporter.

Conclusie.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met dolutegravir waren misselijkheid, diarree en hoofdpijn. De ernstigste bijwerking die in een individuele patiënt werd gezien, was een overgevoelighedsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten.

Het bijwerkingenprofiel tussen een dolutegravir-bevattende combinatiebehandeling en de vergeleken behandelingen verschilden niet wezenlijk met elkaar. Er is wel een verschil in uitval door bijwerkingen. Bij de groep die behandeld is met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) staken meer patiënten de behandeling door neuropsychiatrische bijwerkingen dan bij de groep dolutegravir-gebruikers.

In de klinische studies met therapienaïeve patiënten zijn geen resistentie tegen dolutegravir vastgesteld; bij therapie-ervaren patiënten zijn er niet meer resistentieontwikkelingen gerapporteerd in de dolutegravir-groep dan in de controle groep. De veiligheid van dolutegravir bij adolescenten van 12-18 jaar is beperkt onderzocht.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met dolutegravir en de vergeleken behandelingen*

	dolutegravir	Stribild®	raltegravir	Atripla®	Truvada®	darunavir	ritonavir	Kivexa®
<i>beperkt</i> : <3 jaar op de markt of <100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2014)	X (2013)						
<i>voldoende</i> : ≥3 jaar op de markt, en >100.000 voorschriften/ 20.000 patiëntjaren			X (2007)	X (2007)	X (2005)	X (2007)		X (12-2004)
<i>ruim</i> : >10 jaar op de markt							X (1996)	

*Bron: criteria voor beoordeling therapeutische waarde; <http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

Stribild®: elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir

Atripla®: efavirenz-emtricitabine-tenofovir

Truvada®: emtricitabine-tenofovir

Kivexa®: abacavir-lamivudine

Conclusie.

De klinische ervaring met dolutegravir en elvitegravir is beperkt. Met raltegravir, efavirenz, emtricitabine, tenofovir, darunavir, abacavir en lamivudine voldoende. De ervaring met ritonavir is ruim.

3c2 Toepasbaarheid

Specifieke groepen:

- dolutegravir is ook geregistreerd voor een toepassing bij kinderen vanaf 12 jaar.
- Een dosisaanpassing werd niet nodig bevonden bij patiënten met een nierfunctiestoornis (tot CLcr<30 ml/min) of bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B).
- de activiteit van dolutegravir wordt aanzienlijk gecompromitteerd door virale strengen met Q148+>2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L741. In hoeverre dolutegravir in geval van een dergelijke resistentie tegen de klasse van de integraseremmers extra werkzaam is, is onzeker.

Interacties:

Dolutegravir veroorzaakt zelf nauwelijks interacties. Het kan wel, als substraat van UGT1A1, gevoelig zijn voor interacties met inductoren of remmers van dit enzym.

De absorptie van dolutegravir wordt vermindert door antacida die magnesium/aluminium bevatten, ijzer- en calciumsupplementen en multivitaminen. Gelijktijdige toediening met etravirine, efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, rifampicine en sommige antiepileptica vermindert de blootstelling aan dolutegravir. Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Waarschuwing:

Metformine concentraties kunnen door dolutegravir worden verhoogd. Diabetes patiënten dienen te worden gecontroleerd tijdens de behandeling en de dosering van metformine eventueel aan te passen. Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met gevorderde hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan cART. Patiënten moeten worden aangeraden om medisch advies in te winnen wanneer ze last hebben van pijnlijke gewrichten en gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Overig:

Dolutegravir is geregistreerd voor de behandeling van een hiv-infectie bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar. Dit middel is alleen onderzocht bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1.

Conclusie.

Dolutegravir wordt in het algemeen goed verdragen en heeft een breed toepassingsgebied.

Dosisaanpassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis (tot CLcr<30 ml/min) of bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) werd niet nodig bevonden.

Dolutegravir is geregistreerd voor mensen vanaf 12 jaar die geïnfecteerd zijn met een humaan immunodeficiëntie virus. Dolutegravir kan worden ingezet bij zowel therapie naïeve patiënten, therapie ervaren patiënten alsook bij patiënten die een resistentie hebben ontwikkeld tegen raltegravir of elvitegravir. Dolutegravir is minder actief tegen virale strengen met Q148 mutatie, indien deze gepaard gaat met >2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T of L741.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8 Gebruiksgemak van dolutegravir en de vergeleken behandelingen bij volwassenen.

	<i>Dolutegravir*</i>	<i>Stribild®</i> (EVG/COBI/ FTC/TDF)	<i>Raltegravir*</i>	<i>Atripla®</i> (EFV/FTC/TDF)	<i>Met</i> <i>ritonavir</i> <i>gebooste</i> <i>darunavir</i> (DRV(r))*
toedieningswijze	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal	Oraal
toedieningsfrequentie	1 of 2 dd 1 tablet**	1 dd 1 tablet	2 dd 1 tablet	1 dd 1 tablet	1 of 2 dd 2 tabletten
Inname conditie	In geval van resistentie tegen INSTI (vooral bij ptn met Q148- mutatie), bij voorkeur met voedsel innemen om blootstelling te verhogen.	Met voedsel in te nemen.	--	Voor de nacht op een nuchtere maag innemen.	Met voedsel in te nemen.

* Bij de behandeling met dolutegravir, raltegravir of darunavir/ritonavir dienen ook andere antiretrovirale middelen te worden toegevoegd, de genoemde middelen mogen alleen als onderdeel van een

combinatiebehandeling worden ingezet. Het totaal aantal in te nemen tabletten is afhankelijk van de keuze van deze achtergrondbehandeling (background regime).

** De dosering van dolutegravir meestal 1 maal daags 1 tablet van 50 mg. Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met resistentie tegen de klasse van de integraseremmers (gedocumenteerd of klinisch vermoed) én bij patiënten die gelijktijdig is behandeld met efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir of rifampicine moet de dosering worden opgehoogd tot 2 maal daags 1 tablet van 50 mg.

Conclusie.

Er zijn geen relevante verschillen qua gebruiksgemak tussen dolutegravir en andere vergeleken antiretrovirale middelen. Al deze middelen worden oraal ingenomen met een toedieningsfrequentie van 1 tot 2 keer per dag.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft een dolutegravir-bevattend combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een therapeutische gelijke waarde t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.

De resultaten laten zien dat dolutegravir niet inferieur is aan de vergeleken standaardbehandeling als het gaat om het bereiken van een virologische respons (*i.e.* plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na een behandeling van 48 weken. De ongunstige effecten van de behandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir zijn groter dan die van de combinatie met dolutegravir; de ongunstige effecten van een behandeling met darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir en een combinatiebehandeling met dolutegravir zijn vergelijkbaar. De toepasbaarheid en gebruiksgemak tussen een dolutegravir-bevattend regime en de vergeleken behandelingen verschillen niet significant. De ervaring met dolutegravir is beperkter dan met de middelen in de vergeleken combinatiebehandelingen.

Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten met hiv-1 infectie vanaf 12 jaar heeft een combinatiebehandeling met dolutegravir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het dolutegravir-bevattend regime is effectiever in het bereiken van virologisch respons.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassen patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling een therapeutische meerwaarde. De combinatiebehandeling is werkzaam gebleken bij deze uitbehandelde groep.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

De claim bij deze beoordeling is door de registratiehouder beperkter geformuleerd dan de geregistreerde indicatie.²² Deze omvat de volgende 3 patiëntenpopulatie:

- hiv-1 patiënten van 12 jaar en ouder die niet eerder behandeld zijn met antiretrovirale middelen (therapie naïeve hiv-1 patiënten)
- hiv-1 patiënten van 12 jaar en ouder die voorbehandeld zijn maar integrase remmer naïef (voorbehandelde hiv-1 patiënten)
- hiv-1 patiënten van 18 jaar en ouder met integrase remmer resistent hiv-1 infectie (integraseremmer resistente hiv-1 patiënten).

De claim van de fabrikant luidt als volgt:

Dolutegravir in combinatie met een NRTI backbone heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van cART, bestaande uit darunavir of efavirenz bij therapie naïeve HIV-patiënten.

Daarnaast heeft cART, bestaande uit dolutegravir, een meerwaarde ten opzichte van raltegravir bij voorbehandelde HIV-patiënten.

Dolutegravir kan tevens in combinatie met andere antiretrovirale middelen ingezet worden als effectief middel bij integraseremmer resistente HIV-patiënten. Bij deze integraseremmer resistente HIV- patiënten heeft dolutegravir tweemaal daags in combinatie met de inname van voedsel een therapeutische meerwaarde, aangezien voor deze patiëntenpopulatie weinig alternatieve behandelcombinaties mogelijk zijn.

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Dolutegravir in combinatie met een achtergrondbehandeling is niet minder effectief dan de standaardbehandelingen in het bereiken van een virologisch respons bij therapie-naïeve patiënten. De ongunstige effecten, toepasbaarheid en gebruiksgemak tussen een dolutegravir-bevattend regime en de vergeleken standaardbehandelingen verschillen niet significant, met uitzondering van een hogere uitval door bijwerkingen bij een behandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®). De ervaring met dolutegravir is wel beperkter dan de middelen in de vergeleken combinatiebehandelingen. Op basis hiervan concludeert de WAR dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir en een gelijke waarde t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.

Bij therapie-ervaren patiënten is de WAR tot de conclusie gekomen dat er sprake is van een therapeutische meerwaarde t.o.v. de gebruikelijke behandeling. Bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met een integraseremmer is dolutegravir effectiever gebleken in vergelijking met raltegravir. Bij de groep die resistent is voor raltegravir en/of elvitegravir is dolutegravir in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling werkzaam gebleken.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke adviesraad vastgesteld in zijn vergadering van 28 juli 2014.

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

5. Literatuur

- ¹ Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM. Geraadpleegd in april 2014 via: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/infectieziekten-en-parasitaire-ziekten/soa/aids-en-hiv-infectie/>
- ² Sighem A van, Gras L, Kesselring A et al. Monitoring Report 2013. Human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2013. Beschikbaar via: http://www.hiv-monitoring.nl/files/5913/8443/2799/SHM_MonitoringReport2013.pdf en <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: 23-02-2013. Beschikbaar via: <http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/Hoofdpagina>
- ⁴ US Department of Health and Human Services. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Beschikbaar via (april 2014) <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- ⁵ <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/11/what-to-start>
- ⁶ 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
- ⁷ Farmacotherapeutisch rapport elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'. Diemen: CVZ; september 2013.
- ⁸ Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al; SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med. 2013 Nov 7;369(19):1807-18. Voor klinisch protocol van de SINGLE studie, zie: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01263015?term=114467&rank=1>
- ⁹ Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al; on behalf of the ING114915 Study Team. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. Lancet. 2014 Mar 31. pii: S0140-6736(14)60084-2. Voor klinisch protocol van de FLAMINGO studie zie <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01449929>
- ¹⁰ Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al; SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):735-43. (Voor klinisch protocol van de SPRING 2, zie: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01227824>)
- ¹¹ Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, et al; extended SPRING-2 Study Group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13(11):927-35.
- ¹² Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al; extended SAILING Study Team. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the

-
- randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. 2013 Aug 24;382(9893):700-8. Voor klinisch protocol van de SAILING studie zie <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01231516?term=111762&rank=1>
- ¹³ Studieprotocol van ING112578 (P1093; VIKING-4: A 48 week Ph I/II multicentre open-label non-comparative study to evaluate PK, safety, tolerability & antiviral activity of DTG in HIV-1 infected children and adolescents of 6 weeks to <18 years of age) is te vinden op <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020988-20/3rd> of <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302847>
- ¹⁴ Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al.; for the VIKING-3 Study Group. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. J Infect Dis. 2014 Feb 23. Voor klinisch protocol van de VIKING 3 studie zie <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328041?term=NCT01328041&rank=1>
- ¹⁵ Committee for medicinal products for human use. Assessment report Tivicay®: European Medicines Agency; 2014. Beschikbaar via: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002753/WC500160683.pdf
- ¹⁶ Tivicay. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; 2014.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ 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
- ¹⁹ 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.
- ²⁰ 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>.
- ²¹ SmPC Isentress, EMA; laatste updat 02-04-2014 en eerste publicatie 18/09/2009. Beschikbaar via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf
- ²² Nagezonden brief van GSK/Viiv d.d. 20 maart 2014 met referentienummer CB/mdr/014-003.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)						mogelijke BR die toegevoegd kunnen worden aan dolutegravir of raltegravir:	
	Tivicay® (50 mg dolutegravir per tablet)	Stribild® (bevat naast elvitegravir ook de BR)	Isentress® (400 mg raltegravir per tablet)	Prezista®/ Norvir® (800 mg darunavir/ 100 mg ritonavir)	Atripla® (bevat naast efavirenz ook de BR)	Kivexa® (abacavir+ lamivudine)	Truvada® (tenofovir+ emtricitabine)
Prijs per tablet*	€ 19,42	€ 36,-	€ 11,49	€15,91+ €0,89= €16,80	€ 27,23	€ 14,78	€ 18,14
kosten per 28 dagen**	€ 543,78 (1dd50mg) tot €1087,52 (2dd50mg)	€ 1008,-	€ 643,44 (2dd400mg)	€470,40	€ 762,44	€ 413,88	€ 507,97
<p>* Bron: dossier van de registratiehouder voor de prijs van Tivicay [februari 2014]; de rest: G-standaard van mei 2014.</p> <p>** Aan de behandeling met dolutegravir (Tivicay®), raltegravir (Isentress®) en darunavir/ritonavir dienen nog andere antiretrovirale middelen (BR: background regime=backbone) als achtergrondbehandeling te worden toegevoegd.</p>							

Voorstel FK-advies:

De antiretrovirale behandeling van een hiv-infectie begint met een combinatie van twee middelen die de nucleoside reverse-transcriptase remmen (NRTI) en een derde actief antiviraal geneesmiddel uit een van deze klassen: een non-nucleoside reverse transcriptase remmer (NNRTI), een proteaseremmer geboost met ritonavir, of een integraseremmer. Op grond van kostenoverwegingen heeft de NRTI combinatie van abacavir-lamivudine de voorkeur bij een specifieke patiëntengroep.

Dolutegravir is een integraseremmer. In therapienaïeve patiënten is de combinatiebehandeling met dolutegravir niet minder effectief dan de standaardbehandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir of de combinatie van darunavir/ritonavir-emtricitabine-tenofovir. Gebruikers van efavirenz-emtricitabine-tenofovir stoppen wel vaker met de behandeling door (neuropsychiatrische) bijwerkingen.

Bij therapie-ervaren patiënten die niet eerder zijn behandeld met een integraseremmer is een combinatiebehandeling met dolutegravir effectiever in het bereiken van virologisch respons dan een combinatiebehandeling met raltegravir. Bij patiënten die resistent zijn tegen raltegravir of elvitegravir kan dolutegravir worden ingezet, in onderzoek is dolutegravir werkzaam gebleken bij deze patiënten. Een dolutegravir fold change >10 en de aanwezigheid van Q148 mutatie met daarnaast ≥2 secundaire mutatie van G140A/C/S, E138A/K/T of L742 zijn geassocieerd met een slechter virologisch respons.

Kostenconsequentieraming van opname van dolutegravir (Tivicay®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als dolutegravir (Tivicay®) 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.

Dolutegravir (Tivicay®) is geregistreerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar.¹

De geregistreerde indicatie is niet beperkt tot een specifieke type hiv. De werkzaamheid van dolutegravir is echter alleen onderzocht bij hiv-1. De bepaling van de therapeutische waarde is dan ook alleen van toepassing op behandeling van hiv-1.

De volgende patiëntengroepen kunnen in aanmerking komen voor behandeling met dolutegravir:

- 1) Therapienaïeve patiënten. Patiënten van 12 jaar en ouder, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen.
- 2) Voorbehandelde patiënten. Patiënten van 12 jaar en ouder die zijn voorbehandeld met antiretrovirale middelen, maar integraseremmer-naïef.
- 3) Voorbehandelde patiënten, integraseremmer resistente hiv-1. Patiënten van 18 jaar en ouder die zijn voorbehandeld en waarbij resistentie tegen een integraseremmer is opgetreden.

De Commissie Geneesmiddelen (CG) van de WAR is voor de bepaling van de therapeutische waarde tot de volgende conclusies gekomen²:

- 1) Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen heeft een dolutegravir-bevattende combinatiebehandeling een **therapeutische meerwaarde** t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een **therapeutische gelijke waarde** t.o.v. darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.
- 2) Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar die al eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen maar niet met een integraseremmer heeft dolutegravir als onderdeel van een combinatiebehandeling een **therapeutische meerwaarde** in vergelijking met een raltegravir-bevattende combinatiebehandeling.
- 3) Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die een resistentie hebben tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir een **therapeutische meerwaarde** in vergelijking met de gebruikelijke behandeling.

Aantal hiv-patiënten in Nederland

Geschat wordt dat in Nederland rond de 25.000 mensen geïnfecteerd zijn met het hiv virus. In juni 2013 waren in Nederland 17.003 mensen geregistreerd, die worden behandeld voor een hiv infectie. Binnen deze groep werden 14.817 (87%) mensen behandeld met een combinatie van antiretrovirale middelen (cART). Aangenomen wordt, dat er een pool van 2189 patiënten bestaat, die gediagnosticeerd zijn, maar (nog) niet behandeld worden.

Het aantal nieuw gediagnosticeerde hiv-patiënten is de laatste drie jaar constant gebleven en bedraagt ongeveer 1100 per jaar.

Voor de schatting van het aantal hiv-patiënten en de onder genoemde aantallen behandelde patiënten in de verschillende groepen, is gebruik gemaakt van het meest recente jaarrapport (2013) van de Stichting hiv-monitoring (SHM).³

Ramingen van de (meer)kosten van toepassing van dolutegravir zijn ten behoeve van overzichtelijkheid per bovengenoemde patiëntengroep gemaakt. Vergelijkende behandeling, substitutie, (meer)kosten en aannames zijn eveneens per patiëntengroep vermeld.

Toepassing van dolutegravir wordt gecombineerd met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Het gaat, zeker bij terapienaïeve patiënten, voornamelijk om een NRTI backbone. Bij voorbehandelde patiënten kan dolutegravir tevens aan de huidige actieve antiretrovirale middelen worden toegevoegd.

De NRTI backbone kan bestaan uit abacavir/lamivudine of emtricitabine/tenofovir. In Nederland worden bijna alle patiënten (93%) behandeld met de backbone emtricitabine/tenofovir.

De aanbevolen dosering van dolutegravir is éénmaal daags 1 tablet van 50 mg. De duur van de behandeling is levenslang. Bij voorbehandelde patiënten met integraseremmer resistente hiv infectie bedraagt de aanbevolen dosering 2x daags 50 mg levenslang.

Groep 1) Therapienaïeve patiënten vanaf 12 jaar

Aantal patiënten

Aangenomen wordt dat het aantal nieuw gediagnosticeerde hiv-patiënten per jaar gelijk zal blijven aan de eerder genoemde 1100 patiënten/jaar. Met het huidige behandelbeleid waarin hiv-geïnfecteerde patiënten gelijk in aanmerking komen voor behandeling (het zogenaamde test & treat beleid) wordt nagestreefd dat 100% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten gelijk met de behandeling zal starten na diagnose. Het is aannemelijk dat in de dagelijkse praktijk deze 100% niet gehaald zal worden. In deze berekening wordt uitgegaan dat 95% van de gediagnosticeerde patiënten zal starten met behandeling.

Op basis van een eerder WAR-rapport (Stribild®, 2013) is aangenomen dat van de groep patiënten die reeds zijn gediagnosticeerd, maar nog niet worden behandeld, 20-30% binnen 3 jaar alsnog behandeld zullen worden.⁴ In deze berekening is aangenomen dat per jaar 10% van deze 2189 patiënten behandeld zal worden: 220 patiënten per jaar. Het lijkt aannemelijk dat de keuze voor behandeling in deze groep patiënten niet anders is dan in de nieuw gediagnosticeerde groep. Er wordt daarom uitgegaan dat **per jaar 1320 therapienaïeve patiënten** in aanmerking komen voor cART behandeling.

Vergelijkende behandeling

Zoals aangegeven in het farmacotherapeutisch rapport worden in Nederland voor volwassen patiënten met hiv-infectie die niet eerder met antiretrovirale middelen zijn behandeld (therapienaïeve patiënten) de volgende combinaties aanbevolen.

Regime op basis van protease inhibitor (PI):

- abacavir-lamivudine (ABC-3TC; Kivexa®) als onderdeel van eerstelijns antiretrovirale therapie heeft, op basis van kostenoverweging, de voorkeur boven andere NRTI-combinaties bij een specifieke patiëntengroep; de Amerikaanse richtlijn beveelt de combinatie ATV/r plus ABC/3TC aan.

Andere combinatiebehandelingen op basis van protease inhibitor (PI):

- emtricitabine-tenofovir, atazanavir en ritonavir (FTC-TDF-ATV/r);
- emtricitabine-tenofovir, darunavir en ritonavir (FTC-TDF-DRV/r).

Regime op basis van een NNRTI:

- emtricitabine-tenofovir-efavirenz (FTC-TDF-EFV; Atripla®)

Regime op basis van INSTI:

- elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (alleen bij patiënten met een CrCL > 70 ml/min voor de start van de cART);
- dolutegravir-abacavir-lamivudine (alleen bij patiënten met een negatieve HLA-B5701-status);
- dolutegravir-emtricitabine-tenofovir.

Volgens de beroepsgroep (NVHB) wordt de combinatie raltegravir-tenofovir-emtricitabine (regime op basis van een INSTI) niet als eerste keus combinatie aanbevolen omdat deze combinatie tweemaal daags voorgeschreven moet worden en in Nederland de voorkeur bestaat voor eenmaal daagse regimes. Een eenmaal daagse therapie leidt tot een betere therapietrouw dan een tweemaal daags regime.

Substitutie en marktpenetratie

In 2012 werden therapie-naïeve hiv-patiënten met de volgende middelen behandeld³:

- Een Single Tablet Regime (STR) (45%)
- Backbone + Efavirenz; Atripla® (36%)
- Backbone + ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) (15%)
- Backbone + ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) (9%)
- Backbone + raltegravir (4%)

Op basis van de Nederlandse voorkeur bij gelijke werkzaamheid voor een zo laag mogelijk aantal tabletten per dag, kan worden verwacht dat substitutie niet plaats zal vinden met een STR, maar bij de resterende 55% van de middelen die worden toegevoegd aan een NRTI backbone (potentieel **725 patiënten**). In deze berekening wordt aangenomen dat substitutie gelijkmatig over deze '3^e middelen' plaats zal vinden. Eveneens wordt aangenomen dat de keuze van de NRTI backbone gelijk zal zijn als in de huidige praktijk, en niet afhankelijk van de keuze van het 'derde middel'. Daarmee worden in deze berekening alleen de kosten van de toegevoegde derde middelen met elkaar vergeleken.

Gezien de therapeutisch gelijke waarde wordt een marktpenetratie van toepassing van dolutegravir bij nieuwe patiënten geschat op 10% in het eerste jaar, 20% in het tweede jaar en 30 tot 50% 3 jaar na opname in het GVS. Bij deze schattingen is rekening gehouden dat voor deze patiëntengroep keuze kan worden gemaakt uit vier verschillende middelen. In een extra (cumulatief) scenario is aangenomen dat in het 3^e jaar na opname in het GVS, 50% van alle therapie-naïeve patiënten, die dus niet worden behandeld met een Single Tablet Regime, worden behandeld met dolutegravir.

Tabel 1: Geschatte aantal therapienaïeve patiënten met hiv-infectie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met dolutegravir, inclusief marktpenetratie.

	2015	2016	2017	Cumulatief scenario 2017
95% van de jaarlijks nieuw gediagnosticeerden start met therapie	1045	1045	1045	3135
10% van eerder gediagnosticeerd, therapienaïef	220	220	220	660
Totaal	1265	1265	1265	3795
55% behandeld met backbone en los '3 ^e middel'	696	696	696	2087
Marktpenetratie nieuw gediagnosticeerden (10% 1 ^e jaar; 20% 2 ^e jaar; 30 tot 50% 3 ^e jaar)	70	139	209	348
Cumulatieve marktpenetratie 50%				1044
Patiënten behandeld met dolutegravir van voorgaand jaar*		70	209	
totaal aantal patiënten dat behandeld wordt met dolutegravir	70	209	418	557

* Duur van behandeling met dolutegravir is levenslang

Met bovengenoemde aannames wordt uitgegaan dat 3 jaar na opname in het GVS per jaar 418 tot 557 nieuwe patiënten zullen worden behandeld met dolutegravir. Rekening houdend met een levenslange behandelduur, wordt in deze berekening uitgegaan dat 3 jaar na opname in het GVS, **418 tot 557 patiënten** zullen worden behandeld met dolutegravir.

In het maximale scenario, waar uit wordt gegaan van een cumulatieve marktpenetratie van 50% van alle in aanmerking komende patiënten, zouden 1044 patiënten behandeld worden met dolutegravir 3 jaar na opname in het GVS.

Kosten

Kosten van dolutegravir zullen volgens de aanvragers €19,42 per tablet van 50mg bedragen. Per patiënt per jaar zullen de **kosten €7.088,30** bedragen. Deze kosten zijn exclusief de kosten van de backbone. In tabel 2 staan de kosten per patiënt per jaar van de verschillende te substitueren middelen weergegeven. Dit zijn tevens bedragen zonder de kosten van de backbone. De kolom met percentage patiënten is gebaseerd op de gebruiksaantallen vermeld in de vorige paragraaf. De percentages genoemd in tabel 2 zijn de verhoudingen binnen de groep van 55% die niet met een STR behandeld worden.

De (gewogen) gemiddelde kosten voor een 'derde middel' bedragen op dit moment €4376,51 per patiënt per jaar. Bij dit gemiddelde zijn niet de kosten van de STR Atripla® meegenomen wat een STR is met efavirenz. Als de kosten van Atripla® zouden worden meegenomen zal het gewogen gemiddelde waarschijnlijk lager zijn. Het is echter niet duidelijk wat de verdeling is van het aantal patiënten dat wordt behandeld met STR Atripla®. Gemiddeld genomen leidt behandeling met dolutegravir tot meerkosten van €2711,79 per patiënt per jaar in deze groep patiënten.

Tabel 2: Gemiddelde (gewogen) kosten huidige toegevoegde geneesmiddelen aan NRTI backbone per patiënt per jaar.

Antiretrovirale middel (dosering (mg/dag))	Kosten/dag	Kosten/jaar	% patiënten	Aandeel gemiddelde kosten
Evafirenz (600mg)	€ 8,56	€ 3124, 40	56%	€ 1749, 67
ritonavir-boosted darunavir (DRV/r) (800 mg)	€ 15,91	€ 5807, 15	23%	€ 1335, 64
ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) (400 mg)	€ 15,40	€ 5621, 00	14%	€ 786, 94
Raltegravir (2x 400 mg)	€ 22,98	€ 8387, 70	6%	€ 503, 26
Gewogen gemiddelde kosten huidige '3^e middelen' bij NRTI				€ 4.376,51

Tabel 3: Raming Totale kosten door toevoeging van dolutegravir aan het behandelarsenaal voor behandeling van hiv-infectie bij therapie-naïeve patiënten.

Besparingen door substitutie				
jaar	aantal patiënten	Kosten /jaar dolutegravir	Kosten/jaar oude behandeling	Totale kosten per jaar
2015	70	€ 493.168	€ 304.496	€ 188.673
2016	209	€ 1.479.505	€ 913.487	€ 566.018
2017	418	€ 2.962.909	€ 1.829.381	€ 1.133.528
	557	€ 3.945.348	€ 2.435.965	€ 1.509.382

Uitgaand van 418 tot 557 patiënten in de groep die therapienaïef is, en rekening houdend met besparingen door substitutie, zal opname van dolutegravir in het GVS in deze groep leiden tot meerkosten van ongeveer **€1,5 miljoen** over 3 jaar (tabel 3).

In het extra scenario, uitgaand van 1044 patiënten over 3 jaar, zouden de meerkosten op kunnen lopen tot €2,8 miljoen.

Groep 2) Voorbehandelde, integrase-naïeve patiënten vanaf 12 jaar

Aantal patiënten

Volgens de aanvragers bestaat deze groep uit patiënten die moeten switchen van behandeling als gevolg van virologisch falen of toxiciteit.

Volgens de Nederlandse richtlijn wordt de keuze voor het type behandeling bepaald op de factoren virologische effectiviteit, toxiciteit, aantal tabletten en doseerfrequentie per dag, interacties, gevoeligheid van het virus en comorbiditeiten. Er is voor deze groep patiënten geen standaardbehandeling. Deze wordt individueel bepaald.

Op basis van cijfers van SHM blijkt dat jaarlijks 2% van de hiv-patiënten switchen van behandeling als gevolg van virologisch falen. Het gaat hierbij om jaarlijks 300 patiënten. Hierbij is niet gespecificeerd om welke groepen het gaat.

Als gevolg van toxiciteit kan verwacht worden dat ongeveer 20% van de patiënten in de eerste drie jaar na starten van een nieuwe therapie (ook na een eerdere switch) moeten veranderen van behandeling. In de berekening wordt aangenomen dat het percentage switchende patiënten als gevolg van toxiciteit jaarlijks 7% bedraagt.

Vergelijkende behandeling

Voor de antiretrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten (therapie-ervaren patiënten) met hiv-1 verwijst de Nederlandse beroepsgroep ook naar de Amerikaanse richtlijn. Deze richtlijn omvat zowel volwassenen als adolescenten en zegt het volgende: 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 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 nieuw werkingsmechanisme.

Verder meldt de Nederlandse richtlijn: Elvitegravir+cobicistat+tenofovir+emtricitabine is sinds december 2013 in Nederland geregistreerd. Het College voor zorgverzekeringen (sinds 1 april 2014 Zorginstituut Nederland) heeft de minister aangeraden vergoeding van deze combinatiepil te beperken tot de groep therapienaïeve patiënten.

Substitutie en marktpenetratie

Uitgaande van een jaarlijks aantal van 1100 nieuwe patiënten, aangevuld met switchende patiënten (300) als gevolg van virologisch falen, zou het om 7% van 1400 patiënten (100 patiënten) per jaar gaan, die alsnog voor behandeling met dolutegravir in aanmerking zouden kunnen komen. Echter, 3 jaar na opname van dolutegravir in het GVS is het aannemelijk dat een deel van deze patiënten al met dolutegravir behandeld is. In de vorige paragraaf is geschat dat van de 1100 nieuwe patiënten 210-350 met dolutegravir behandeld zullen worden. Deze patiënten zullen niet nogmaals in aanmerking komen voor dolutegravir. In de berekening zijn deze patiënten in mindering gebracht en wordt het aantal switchende patiënten door toxiciteit of virologisch falen geschat op ongeveer 75-85 patiënten per jaar. Uitgegaan wordt van de hoge schatting van **85 patiënten per jaar**. Na 3 jaar bedraagt het aantal geswitchte patiënten daarmee ongeveer **250**. Echter, de WAR heeft geconcludeerd (zie vorige paragraaf) dat bij voorbehandelde patiënten dolutegravir een *therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van een raltegravir-bevattende combinatiebehandeling*. Er is geen conclusie getrokken voor deze groep patiënten ten opzichte van de andere behandelopties. Als gevolg van deze therapeutische plaatsbepaling door de WAR lijkt het aannemelijk dat de plaats van behandeling van dolutegravir voornamelijk ter vervanging van raltegravir zal zijn. Dolutegravir is daarnaast goedkoper dan raltegravir, maar duurder dan alle andere behandelopties. Daarnaast heeft dolutegravir het voordeel ten opzichte van raltegravir dat het slechts een eenmaal daags regime is.

Kosten

In een maximaal scenario wordt daarmee eerst uitgegaan dat alleen alle nieuwe patiënten die normaliter switchen naar raltegravir, nu in aanmerking zullen komen voor dolutegravir. Volgens gebruikscijfers van de GIP databank stijgt het aantal gebruikers met raltegravir met ongeveer 200 patiënten per jaar. Op basis van de eerder genoemde cijfers van SHM, zitten hier ongeveer 25 therapienaïeve patiënten bij. In de berekening wordt aangenomen dat de resterende **175 patiënten** per jaar, alle switchende patiënten zijn. In tabel 4 worden de kosten geraamd indien dolutegravir ingezet zou worden bij voorbehandelde integrase-naïeve patiënten in plaats van raltegravir. Bij 175 patiënten per jaar zou dit na 3 jaar tot **een besparing van ongeveer €430.000** kunnen leiden in deze groep.

Tabel 4: Raming totale kosten door toepassing van dolutegravir bij voorbehandelde, integrase-naïeve patiënten, die nu met raltegravir behandeld worden.

jaar	aantal patiënten	Markt-penetratie	Besparingen door substitutie		Kosten nieuwe patiënten/jaar	Totale kosten
			Kosten /jaar dolutegravir	Kosten/jaar raltegravir		
2015	175	30%	€ 372.161	€ 439.882	- € 67.721	
2016	175	60%	€ 744.323	€ 879.764	- € 135.441	- € 203.162
2017	175	100%	€ 1.240.538	€ 1.466.273	- € 225.735	- € 428.897

Deze besparingen kunnen verder oplopen indien de patiënten die al behandeld worden met raltegravir, eveneens zullen switchen naar dolutegravir. Volgens de GIP databank worden op dit moment 1477 patiënten behandeld met raltegravir.

Indien uit wordt gegaan dat de helft van de patiënten die nu behandeld worden met raltegravir, over zullen gaan op behandeling met dolutegravir (tabel 5), zou deze verandering over 3 jaar kunnen leiden tot een **kostenbesparing van bijna € 1,0 miljoen** ten opzichte van de huidige situatie. Deze besparingen kunnen verder oplopen indien het aandeel patiënten dat van behandeling wisselt, groter is. De beroepsgroep geeft aan dat de overgrote meerderheid (75-80%) van de patiënten die nu met raltegravir worden behandeld zullen overstappen naar dolutegravir. Hierdoor zal de kostenbesparing hoger zijn dan nu geraamd. Echter deze schatting is niet verder onderbouwd en daarom zal er in de berekening worden uitgegaan dat 50% van de patiënten die nu worden behandeld met raltegravir zullen overstappen op dolutegravir.

Tabel 5: Extra scenario: Raming totale kosten door toepassing van dolutegravir bij patiënten die nu worden behandeld met raltegravir.

aantal patiënten	Marktpenetratie	Kosten /jaar dolutegravir	Besparingen door substitutie	
			Kosten/jaar raltegravir	Totale kosten per jaar
1477	50%	€ 5.234.488	€ 6.194.316	- € 959.828

Echter, indien in de praktijk bij voorbehandelde integraseremmer naïeve patiënten dolutegravir breder ingezet zal worden dan alleen in plaats van raltegravir, zal toepassing van dolutegravir wel gepaard gaan met meerkosten. Alle andere derde middelen die op dit moment beschikbaar zijn om toe te voegen aan een backbone, zijn allen goedkoper dan dolutegravir. Verschillen kunnen oplopen van ongeveer €1000 per patiënt per jaar (darunavir) tot ongeveer €4000 per patiënt per jaar (efavirenz).

In tabel 6 is een schatting gemaakt van de kosten als alle switchende patiënten in aanmerking komen voor behandeling met dolutegravir. Er is uitgegaan van de bovengenoemde schatting van 200 patiënten per jaar. Besparingen voor substitutie zijn voor twee scenario's berekend: met het duurste middel darunavir, en met de tabel 2 berekende gewogen gemiddelde prijs. Indien aan wordt genomen dat de marktpenetratie 100% bedraagt, zal toepassen van dolutegravir leiden tot extra meerkosten van ongeveer **€0,7 miljoen** (tabel 6).

Tabel 6: Extra scenario: Raming kosten door toepassing van dolutegravir bij voorbehandelde, integrase-naïeve patiënten, die niet voor raltegravir in aanmerking zouden komen.

aantal patiënten	Marktpenetratie	Kosten /jaar dolutegravir	Besparingen door substitutie		Totale kosten per jaar
			Kosten/jaar darunavir	Kosten/ jaar gewogen gemiddelde Tabel 2	
250	50%	€ 886.038	€ 725.893,75		€ 160.144
250	50%	€ 886.038		€ 547.064	€ 338.974
250	100%	€ 1.772.075	€ 1.451.787,50		€ 320.288
250	100%	€ 1.772.075		€ 1.094.128	€ 677.948

Groep 3) Voorbehandelde volwassen patiënten, met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir.

Aantal patiënten

Resistentie voor integraseremmers is vooralsnog zeldzaam. Volgens Stichting hiv Monitoring kwamen in 2012 in Nederland 3 patiënten voor die op basis van resistentie in aanmerking zouden komen voor behandeling met dolutegravir. Deze patiëntengroep krijgt tweemaal daags dolutegravir (2 maal 50 mg). Er wordt aangenomen dat per jaar 3 integraseremmer resistente patiënten in aanmerking komen voor behandeling met dolutegravir.

Tabel 7: Geschatte aantal voorbehandelde patiënten met raltegravir en/of elvitegravir resistente hiv-infectie die jaarlijks in aanmerking komen voor behandeling met dolutegravir,

	2015	2016	2017
Aantal raltegravir resistente patiënten obv cijfers 2012*	3	3	3
Patiënten behandeld met dolutegravir van voorgaand jaar		3	6
totaal aantal patiënten dat behandeld wordt met dolutegravir	3	6	9

* Er zijn nog geen cijfers beschikbaar van aantallen elvitegravir resistente patiënten

Het is echter onduidelijk, wat de huidige standaardbehandeling bij deze groep patiënten is. Voor deze groep patiënten wordt daarom van een maximaal scenario uitgegaan waarbij dolutegravir (tweemaal daags 50 mg) wordt toegevoegd aan de huidige behandeling zonder dat er besparingen door substitutie optreden. De kosten per patiënt per jaar zijn voor deze groep €14.176 (2 *

€19,42 *365). De additionele kosten van behandeling van dolutegravir worden in deze groep geschat op **€ 127.584**.

2. Kostenconsequentieraming

Indien dolutegravir aan het bestaande behandelarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van hiv-infectie kunnen meerkosten ten laste van het farmaciebudget oplopen tussen **€0,8 miljoen en €2,3 miljoen**. Indien een hogere marktpenetratie (50%) bij therapienaïeve patiënten wordt aangehouden, kunnen de meerkosten verder stijgen tot € 3,6 miljoen over 3 jaar. Onzekerheden bestaan over het werkelijk aantal patiënten dat in de praktijk zal starten of overstappen op behandeling met dolutegravir.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in de vergadering van 28 juli 2014.

5. Referenties

¹ SmPC dolutegravir 2013.

² Farmacotherapeutisch rapport dolutegravir (Tivicay®).

³ Stichting hiv Monitoring (SHM). Monitoring report 2013 human immunodeficiency virus (hiv) infection in the Netherlands. 2013. www.hiv-monitoring.nl

⁴ Kostenconsequentieraming (KCR) Stribild, 2013.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: **dolutegravir (Tivicay®), 1B**

Besproken op: 23 juni en 28 juli 2014

Eerste bespreking

23 juni

Dolutegravir (Tivicay®), 1B

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking van de kostenconsequentieraming van dolutegravir. Het concept farmacotherapeutisch rapport is reeds besproken en vastgesteld in de meivergadering van de commissie.

Geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infectie hebben een unieke status in het GVS. Zij komen in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B. Er is geen farmaco-economische

analyse vereist voor opname, een kostenconsequentieraming volstaat.

Toevoegen van dolutegravir aan het bestaande behandelarsenaal zal leiden tot meerkosten voor het farmaciebudget die geschat worden tussen de 0,5 en 2,3 miljoen euro. Onzekerheid bestaat met name over het aantal voorbehandelde patiënten dat in de praktijk zal switchen naar een dolutegravir-houdende combinatiebehandeling.

Discussie

De aanname dat met het nieuwe 'test en treat' beleid 100% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten ook daadwerkelijk zal worden behandeld met HIV-remmers, wordt door de WAR als optimistisch beschouwd. Aangeraden wordt, om dit percentage te verlagen naar 95%.

In de KCR wordt een maximaal scenario gehanteerd met een marktpenetratie van 50% drie jaar na opname in het GVS. Dit wordt door de WAR als hoog ervaren, aangezien er 4 concurrenten op de markt zijn bij deze indicatie. De marktpenetraties zijn aangepast naar 30%, met 50% als maximaal scenario in het derde jaar.

De marktpenetratie is zoals gebruikelijk berekend op de incidentie. Echter kan ook worden beredeneerd dat een cumulatieve marktpenetratie informatief is: het aandeel van het totaal aantal potentiële patiënten na 3 jaar dat met dolutegravir wordt behandeld. Deze cumulatieve marktpenetratie wordt als extra scenario meegenomen in de KCR.

De WAR merkt op dat bij de 2^e populatie het percentage switchende patiënten niet 20% per jaar is, maar 20% per 3 jaar.

De WAR ziet graag ook in tabel 4 de cumulatieve kosten en besparingen vermeld, naast de jaarlijkse.

Besluit

Na aanpassing van de kostenconsequentieraming op basis van de discussie kan het conceptrapport

worden uitgestuurd naar de belanghebbende partijen.

Tweede bespreking

28 juli 2014

dolutegravir (Tivicay®), 1B;

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De geconsulteerde partijen zijn het eens met de conclusie over de therapeutische meerwaarde van dolutegravir bij de therapie-ervaren groep die niet eerder is behandeld met een integraseremmer (INSTI), alsook bij de groep die resistent is voor raltegravir/ elvitegravir.

Vier van de vijf geconsulteerde partijen zijn het niet eens met het conceptvoorstel voor de therapeutische gelijke waarde van dolutegravir ten opzichte van de standaardbehandeling bij therapie-naïeve patiënten. Ter onderbouwing wijzen zij op een verschil in ongunstige effecten. In de controle arm met Atripla® in de SINGLE studie moeten meer patiënten de behandeling staken vanwege bijwerkingen. Op basis hiervan

is de therapeutische plaats van dolutegravir voor deze groep aangepast naar meerwaarde.

FT-rapport

Discussie

De WAR kan zich vinden in de aangepaste conclusies van het FT-rapport.

Concept brieven

Discussie

Met betrekking tot de brief aan de fabrikant stelt een WAR-lid voor om in de brief te vermelden dat de WAR weliswaar kennis heeft genomen van de conclusies van de auteurs van de SINGLE studie alsook van de EPAR, maar zich vrij voelt om een eigen afweging te maken.

In de brief aan de HIV Vereniging Nederland wordt de uitleg over de non-inferioriteit betreffende de onderzoeksarmen aangepast, namelijk dat het een non-inferioriteitsstudie is en geen equivalentiestudie.

In de eindconclusie over de therapeutische waarde moet het woord 'gelijke' worden weggelaten. De zin luidt dan 'Bij de behandeling van HIV-1 infecties bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, heeft een dolutegravir-bevattende combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde ten opzichte van efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir.'

KCR

Discussie

De WAR is het eens met de KCR. Een WAR-lid merkt op dat, bij de berekening van de marktpenetratie van dit middel, geen rekening is gehouden met patiënten die falen op dolutegravir. Dit geldt overigens ook voor andere middelen.

FT-rapport

Besluit

De WAR oordeelt dat, bij de behandeling van HIV-1 infecties bij volwassenen en adolescenten van 12-18 jaar, die niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, een dolutegravir-bevattend combinatiebehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®) en een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir. De resultaten laten zien dat dolutegravir niet inferieur is aan de vergeleken standaardbehandelingen als het gaat om het bereiken van een virologische respons (i.e. plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) na een behandeling van 48 weken. De ongunstige effecten van de behandeling met efavirenz-emtricitabine-tenofovir zijn groter dan die van de combinatie met dolutegravir; de ongunstige effecten van een behandeling met darunavir-ritonavir-emtricitabine-tenofovir en een combinatiebehandeling met dolutegravir zijn vergelijkbaar. De toepasbaarheid en gebruiksgemak van een dolutegravir-bevattend regime met de vergeleken behandelingen, verschillen niet significant. De ervaring met dolutegravir is beperkter dan met de middelen in de vergeleken combinatiebehandelingen.

Bij de behandeling van therapie-ervaren, maar integraseremmer naïeve patiënten met HIV-1 infectie vanaf 12 jaar, heeft een combinatiebehandeling met dolutegravir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke behandeling. Het dolutegravir-bevattend regime is effectiever in het bereiken van virologische respons.

Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassen patiënten vanaf 18 jaar met resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir heeft dolutegravir, in combinatie met een geoptimaliseerde achtergrondbehandeling, een therapeutische meerwaarde. De combinatiebehandeling is werkzaam gebleken bij deze uitbehandelde groep.