

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014111046

Datum 2 september 2014
Betreft Uitbreiding nadere voorwaarden Stribild®

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 6 juni 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een herbeoordeling uit te voeren met de vraag of de bijlage 2 voorwaarden van het geneesmiddel Stribild® (een combinatiepreparaat met elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir in een vaste samenstelling) kunnen worden uitgebreid. Stribild® is sinds december 2013 opgenomen in het Geneesmiddelen-vergoedingssysteem (GVS) en wel op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Stribild® is geregistreerd voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen

- 1) in de leeftijd van 18 jaar en ouder die nog niet eerder zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen of
- 2) die zijn geïnfecteerd met HIV-1 zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen de drie antiretrovirale middelen in Stribild®.

De dosering is 1 (een) tablet eenmaal per dag.

Bij de eerdere beoordeling van Stribild® is in 2013 een meerwaarde afgegeven voor het 1^e deel van de hierboven genoemde indicatie. Voor het 2^e deel van de indicatie is in 2013 een minderwaarde afgegeven. Stribild® is vervolgens geplaatst op bijlage 1B. Op bijlage 2 is de prestatie toen beperkt tot de groep patiënten die niet eerder behandeld zijn met antiretrovirale middelen (1^e deelindicatie).

Vanwege het beschikbaar komen van nieuwe informatie betreffende therapie-ervaren patiënten heeft de fabrikant om uitbreiding verzocht van de nadere voorwaarden voor de bovengenoemde 2^e deelindicatie.

Uitkomsten beoordeling

Farmacotherapeutische waardebeoordeling

Bij therapie-ervaren, stabiel virologisch onderdrukte hiv-1 patiënten heeft het switchen naar elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) een therapeutisch gelijke waarde als het voortzetten van de bestaande gebruikelijke combinatiebehandeling.

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

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Zaaknummer

2013042929

Onze referentie

2014111046

Uw referentie

Farma-3180408

Uw brief van

6 juni 2014

Kostenconsequentieraming (KCR)

Ervan uitgaande dat 3 jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden van Stribild® in het GVS, 1040 therapie-ervaren patiënten worden behandeld, zal dit leiden tot meerkosten ten laste van het farmacie budget van circa **€ 1,2 miljoen** per jaar. Hierbij is er van uitgegaan dat 30% van alle tot dan toe in aanmerking komende patiënten worden behandeld met Stribild®.

Onzekerheid bestaat over het aantal patiënten met een stabiele virusonderdrukking dat daadwerkelijk over zal stappen op een nieuwe behandeling met Stribild®.

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

Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen kunnen de nadere voorwaarden van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) uitgebreid worden. Uitbreiding van nadere voorwaarden in het GVS zal echter gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van circa €1,2 miljoen per jaar.

Het Zorginstituut adviseert u om in het GVS de bijlage 2 voorwaarden voor Stribild® als volgt aan te passen:

87. Combinatiepreparaat bevattende elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die geïnfecteerd is met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) en

- a) die niet eerder is behandeld met anti-retrovirale geneesmiddelen, of
- b) die therapie ervaren is en bij aanvang van de combinatiebehandeling met elvitegravir ten minste 6 maanden een plasma hiv RNA van <50 kopieën/ml heeft.

Tevens herhaalt het Zorginstituut de aanbeveling die geformuleerd is in de brief over dolutegravir (ref. nr. 2014096408). Er is een toenemende instroom van nieuwe (combinatie) preparaten die ieder voor zich meerkosten met zich meebrengen. Daarom is het zinvol om de noodzaak van het aparte vergoedingsbeleid voor hiv-middelen op termijn te herzien, omdat dit beleid het o.a. moeilijk maakt om kosteneffectief in te kopen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
2 september 2014

Onze referentie
2014111046

Herbeoordelingsrapport 14/20
Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir
(Stribild®) bij therapie-ervaren volwassenen
met hiv-1 infectie

Datum 25 augustus 2014
Status Definitief

Colofon

Volgnummer	2014081533
Opdrachtgever Contactpersoon	Ministerie van VWS M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Bijlage Auteurs	1 (kostenconsequentieraming) P.K. Cheung N. M. Dragt/ S. Knies

Inhoud

Colofon—3

1	Inleiding—7
1.1	Verzoek minister—7
1.2	Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir)—7
1.3	Eerder oordeel WAR en FK advies—7
2	Motivatie herbeoordeling—9
2.1	Claim fabrikant—9
2.2	Argumentatie aanvrager—9
2.3	Nieuwe gegevens—9
2.4	Centrale vragen—9
3	Uitgangspunten herbeoordeling—11
3.1	Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen—11
3.2	Uitgangspunten herbeoordeling door de WAR—11
3.3	Vergelijkende behandelingen—11
3.4	Uitkomstmaten—11
4	(Her)beoordeling onderlinge vervangbaarheid—13
5	Overwegingen therapeutische waarde—15
5.1	Verantwoording literatuuronderzoek—15
5.2	Gunstige effecten—18
5.2.1	Evidentie—18
5.2.2	Discussie—19
5.3	Ongunstige effecten—21
5.4	Conclusie therapeutisch waarde—22
6	Conclusie KCR—23
7	Bijlage 2 voorwaarden—25
8	Voorstel voor een FK-advies—27
9	Lijst met afkortingen—29
10	Literatuur—31

1 Inleiding

1.1 Verzoek minister

In de brief van 6 juni 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een herbeoordeling uit te voeren over het geneesmiddel Stribild® (een combinatiepreparaat met elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir in een vaste samenstelling). Stribild® is sinds december 2013 opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en wel op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De bijlage 2 vergoedingsvoorwaarde luidt: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die geïnfecteerd is met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) en die niet eerder is behandeld met anti-retrovirale geneesmiddelen. Op verzoek van de fabrikant vraagt de minister het Zorginstituut om een advies over de vergoedingsvoorwaarden voor dit middel.

1.2 Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir)

Samenstelling

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

Geregistreerde indicatie

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

Dosering

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

1.3 Eerder oordeel WAR en FK advies

Oordeel WAR d.d. 16 september 2013.¹

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

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

Huidige FK advies.²

De antiretrovirale behandeling van een hiv-infectie begint met een combinatie van middelen die reverse-transcriptase remmen of met een combinatie die zowel reverse-transcriptase als protease remt. Het combinatiepreparaat Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir) is geregistreerd voor therapie-naïeve volwassenen met hiv-1-infectie, of patiënten zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir. Elvitegravir is een integraseremmer.

In therapienaïeve patiënten is Stribild® niet minder effectief dan Atripla® (efavirenz-emtricitabine-tenofovir) of de combinatie ritonavir-atazanavir-emtricitabine-tenofovir. Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 70 ml/min). Er zijn geen gepubliceerde onderzoeksgegevens beschikbaar die de effectiviteit van Stribild® bij therapie-ervaren patiënten aantonen.

2 Motivatie herbeoordeling

2.1 Claim fabrikant

Stribild® is reeds opgenomen in de Regeling zorgverzekeringen voor therapienaïeve patiënten, met een bijlage 2 restrictie voor patiënten die eerder behandeling hebben ontvangen. Op basis van nieuwe onderzoeksdata claimt de fabrikant een gelijke therapeutische waarde voor hiv-1 patiënten die eerder behandeling hebben ontvangen. De groep waarvoor vergoeding wordt aangevraagd omvat patiënten met stabiele virus onderdrukking die om reden van therapie simplificatie of voorkómen van bijwerkingen behoefte hebben aan een éénmaal daagse effectieve antiretrovirale behandeling.

De fabrikant vraagt om een uitbreiding van de vergoeding door de bijlage 2 restrictie voor de behandeling van hiv-1 patiënten die eerder antiretrovirale behandeling hebben ontvangen, te laten vervallen.

2.2 Argumentatie aanvrager

Klinische studies bij patiënten met stabiele virusonderdrukking die overstappen naar Stribild® om reden van simplificatie van het behandelregime of ter voorkóming van bijwerkingen tonen een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de voorgaande "standaard" behandeling.

Door de hoge antiretrovirale effectiviteit, de inname van slechts één tablet per dag en goede verdraagzaamheid is Stribild® een belangrijke toevoeging aan het antiretrovirale behandelarsenaal. Opname van Stribild® in het GVS draagt om deze reden bij aan het continueren van controle over het hiv virus.

2.3 Nieuwe gegevens

Voor de onderbouwing van de claim heeft de fabrikant nieuwe publicaties met gegevens over 3 klinische studies aangedragen. De studiepopulatie van de 3 trials omvat volwassen patiënten met een hiv-1 infectie die reeds behandeld zijn met een combinatie antiretrovirale therapie. Verder is er sprake van een stabiele virus onderdrukking (d.w.z. een hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën/ml) gedurende ten minste 6 maanden.

In de klinische studies wordt de bestaande combinatie antiretrovirale therapie (cART) vervangen door de vaste combinatie met elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®).

Nieuwe klinische onderzoeken/gegevens:

Mills 2014 [³]	raltegravir studie	switch van raltegravir (in combinatie met emtricitabine-tenofovir) naar Stribild®.
Arribas 2014 [⁴]	STRATEGY-PI studie	switch van een ritonavir-gebooste protease remmer (in combinatie met emtricitabine-tenofovir) naar Stribild®.
Pozniak 2014 [⁵]	STRATEGY-NNRTI studie	switch van een non-nucleoside reverse transcriptase remmer (in combinatie met emtricitabine-tenofovir) naar Stribild®.

2.4 Centrale vragen

- Wat is de therapeutische waarde van Stribild® bij volwassen therapie-ervaren hiv-1 patiënten?
- Moeten de nadere voorwaarden van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering worden aangepast en zo ja hoe?

3 Uitgangspunten herbeoordeling

3.1 Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen

Volgens het 'Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen' [6] gelden o.a. de volgende vereisten voor een herbeoordeling.

Nieuwe gegevens:

- Een verzoek tot herbeoordeling van een besluit betreffende een vergoedingsaanvraag kan de registratiehouder uitsluitend schriftelijk indienen bij de minister. Daarbij dient informatie te zijn gevoegd over nieuw gebleken feiten en veranderde omstandigheden. Een verzoek tot herbeoordeling mag alleen gebaseerd zijn op gegevens die zijn gepubliceerd na het indienen van de vorige vergoedingsaanvraag. Dit geldt niet alleen als een dossier is afgewezen op het farmacotherapeutisch deel, maar ook als de farmaco-economie de grond vormde voor afwijzing. De procedure bij een verzoek tot herbeoordeling verloopt verder identiek aan de procedure bij een reguliere vergoedingsaanvraag [...].

Tijdstip van het verzoek:

- Een verzoek tot herbeoordeling zal niet eerder dan 6 maanden na een eerder vergoedingsbesluit door de minister in behandeling worden genomen.

Sinds de eerste beoordeling (rapport vastgesteld in de WAR-vergadering van 16 september 2013) zijn ten minste 3 nieuwe artikelen hierover gepubliceerd (Mills, Arribas en Pozniak; zie onder paragraaf 2.3). Deze gegevens waren nog niet bekend bij de eerste beoordeling en zijn ook niet in een niet-gepubliceerde vorm betrokken geweest in de eerste beoordeling.

Stribild® is per 1 december 2013 opgenomen in het GVS. Het verzoek van de fabrikant tot herbeoordeling is gedateerd op 27 mei 2014 en het uitvoeringsverzoek van de minister op 6 juni 2014. Er zijn 6 maanden verstreken tussen het initiële vergoedingsbesluit en de herbeoordeling.

Conclusie: het dossier voldoet aan de criteria tot herbeoordeling.

3.2 Uitgangspunten herbeoordeling door de WAR

Uitgangspunt van de herbeoordeling is de eerste beoordeling van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) in 2013.¹

3.3 Vergelijkende behandelingen

Bij een patiënt die al bekend is met antiretrovirale behandeling, is de (switch naar een andere) combinatiebehandeling sterk individueel gericht.⁷ Volgens de behandelrichtlijn is er niet een specifieke behandeling die de voorkeur heeft. Bij de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen die al antiretrovirale middelen gebruiken, zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir dient Stribild® daarom te worden vergeleken met de gebruikelijke behandeling (een op het individu gerichte behandeling).¹

3.4 Uitkomstmaten

Geaccepteerde surrogaat-uitkomstmaten voor effectiviteit van antiretrovirale middelen zijn de virusconcentratie (hiv-1 RNA) en het aantal CD4-T-cellen. 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.¹

4 (Her)beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Vanwege de aard van de aandoening voerde de minister van VWS sinds 2000 een apart beleid t.a.v. de vergoeding van hiv-remmende geneesmiddelen. Deze middelen komen in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Het huidige verzoek gaat dan ook niet over de clustering en plaatsing op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering. Een toetsing van de onderlinge vervangbaarheid is daarom niet aan de orde.

5 Overwegingen therapeutische waarde

5.1 Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de herbeoordeling werd gebruik gemaakt van de aangepaste SPC (1B-tekst) van Stribild®, de type II variation assessment report van de CHMP en resultaten van klinische studies die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften en nog niet beoordeeld zijn. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in PubMed op 09-07-2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: *stribild* OR *elvitegravir*; NOT *'initial'*; en dan filteren op *'Randomized Controlled Trials'* of op *'in process'*. Er werden geen relevante klinische trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Tabellen 1-2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de herbeoordeling van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) bij therapie-ervaren volwassenen met hiv-1 infectie.

1 ^e auteur en jaar van publi- catie [ref]	Onderzoeks opzet (level of evidence) [ITT/PP]	Patiënten*		Interven tie en controle	follo wup duur	Belangrij kste uitkomst maten¥	Kans op bias
		Aantal	Kenm erken (cART bij inclus ie)				
Mills 2014 [3]	Eenarmige open label, niet vergelijkend e studie (C). switch van A naar B	48	RAL (2dd) plus FTC- TDF 96% man	Iedereen switch van RAL- FTC-TDF naar Stribild. (Geen controle groep)	48 wkn	1 ^e : virologisc he respons op week 12. 2 ^e : virologisc h respons na 24 en 48 weken	Ja. -geen vergelijkin g met een controle arm -kleine studie populatie
Arribas 2014 [4]; STRATE GY-PI studie; NCT 014758 38	Gerandomis eerd (2:1) open label fase 3b onderzoek (B) [mITT] bij aangetoond non- inferioriteit (marge 12%) testen op superioriteit	433 (ITT); 429 (mITT)	PI/r# plus FTC- TDF 85% man	Doorgaa n met PI/r- FTC-TDF (n=139) <i>versus</i> switch naar Stribild (n=290)	96 wkn	1 ^e : virologisc he respons op week 48. 2 ^e : aantal CD4 cellen op week 48. Verder: HR-QoL	Ja. -open label zonder blinding - patiënt gerapporte erde uitkomst n

Pozniak 2014 [5]; STRATEGY-3b GY-NNRTI studie; NCT 01495702	Gerandomiseerd open label fase 3b onderzoek (B) [mITT] bij aangetoond non-inferioriteit (marge 12%) testen op superioriteit	439 (ITT); 433 (mITT)	NNRTI plus FTC-TDF 92% man	Doorgaan met NNRTI-FTC-TDF (n=143) versus switch naar Stribild (n=290)	96 wkn	1 ^e : virologische respons op week 48. 2 ^e : aantal CD4 cellen op week 48	Ja. -open label zonder blinding - patiënt gerapporteerd uitkomsten
---	---	-----------------------	----------------------------	--	--------	---	--

* de onderzochte patiëntenpopulatie in alle drie de studies bestaat uit: volwassen patiënten (>18 jaar) met hiv-1 infectie; eGFR >70 ml/min; plasma hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën per ml gedurende ≥6 maanden; niet bekend met resistentie tegen één van de componenten van de studiemedicatie. Een eerdere behandeling met een andere cART dan de combinatie bij inclusie is toegestaan, mits het niet om een INSTI gaat.

¥ De uitkomstmaat van 'virologische respons' is gedefinieerd als het percentage patiënten met een plasma hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën per ml.

Gebruikte PI's bij de STRATEGY-PI studie (Arribas) in de geswitchte groep zijn: atazanavir (42%), darunavir (39%), lopinavir (17%), fosamprenavir (2%) en saquinavir (1%). De verdeling van PI's in de controle arm is vergelijkbaar.

\$ Gebruikte NNRTI's bij de STRATEGY-NNRTI studie (Pozniak) in de geswitchte groep zijn: efavirenz (80%, waarvan 76% als Atripla®), nevirapine (16%), rilpivirine (3%) etravirine (1%). De verdeling van NNRTI in de controle arm is vergelijkbaar.

cART: combinatie antiretrovirale therapie; RAL= raltegravir; FTC-TDF= emtricitabine-tenofovir (Truvada®); PI/r= protease remmer geboost met ritonavir; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase remmer.

mITT (modified intention-to-treat) populatie: deelnemers die ten minste 1 dosis studie medicatie hebben genomen, minus degenen die achteraf toch niet bleken te voldoen aan het protocol (resistentie, gebruikten geen cART met PI bij screening); HR-QoL: health related quality of life.

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
CHMP type II variation assessment report Stribild® (EMA/CHMP/276389/20-14) [8]	CHMP/EMA, Londen, 22 mei 2014
Stribild®. Samenvatting van product kenmerken (SPC), aangepaste versie juni 2014 [9]	CHMP/EMA, Londen, juni 2014

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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Molina 2012 [¹⁰]	<p>Gebruikte interventie (ATV(r) of LOP(r) in combinatie met elvitegravir) komt niet overeen met de samenstelling van Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir).</p> <p>Alle patiënten ontvangen een basale behandeling (atazanavir of lopinavir geboost met ritonavir). Daarbij krijgt de ene arm elvitegravir 1 maal daags plus een placebo tablet (maskeren van verschil in doseringen) en de andere arm raltegravir 2 maal daags.</p>
Elion 2013 [¹¹]	<p>Gebruikte interventie (PI(r) plus elvitegravir) komt niet overeen met de samenstelling van Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir).</p> <p>Onderzochte interventie is elvitegravir in combinatie met een ritonavir-gebooste protease remmer. Comparator: raltegravir.</p>

5.2 Gunstige effecten

5.2.1 Evidentie

Tabel 4. Gunstige effecten van de switch van bestaande combinatie antiretrovirale behandeling naar Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir) bij volwassen patiënten met hiv-1 infectie na 48 weken behandeling met Stribild®.

	<i>Studie Raltegravir [3]</i>		<i>STRATEGY-PI [4]</i>		<i>STRATEGY-NNRTI [5]</i>	
	<i>Vóór de switch, (cART= raltegravir)</i>	<i>Na de switch (cART= Stribild®)</i>	<i>Doorgaan met bestaande, PI/r bevattend regime#</i>	<i>Switch naar Stribild®</i>	<i>Doorgaan met bestaande, NNRTI bevattend regime\$</i>	<i>Switch naar Stribild®</i>
	<i>(n=48)</i>	<i>(n=48)</i>	<i>(n=139)</i>	<i>(n=290)</i>	<i>(n=143)</i>	<i>(n=290)</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
Virologisch respons	100% (48/48)	100% (48/48)	87,1% (121/139)	93,8% (272/290)	88% (126/143)	93% (271/290)
Versil [95% BI]			6,7% [0,4 tot 13,7]		5,3% [-0,5 tot 12,0]	
p-waarde			p=0,025		p=0,066	
<i>secundaire eindpunt</i>						
Aantal CD4 cellen/ml (absoluut)	714 (mediaan)	751 (mediaan)				
Toename aantal CD4 cellen/microl t.o.v. baseline*		Gemiddeld +23¥	+32 (SD 166)	+40 (SD 170)	+58 (SD 179)	+56 (SD 47)

PI/r: Protease remmer geboost met ritonavir; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase remmer. #\$: Voor de samenstelling van de combinaties: zie noot onder tabel 1.

Virologische respons: % patiënten met een hiv-1 RNA concentratie <50 kopieën/ml.

* vóór de switch= baseline situatie; patiënt gebruikt nog geen Stribild®.

¥ Bron: CHMP, zie referentie 8

De vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) is in drie klinische onderzoeken^{3 4 5} onderzocht bij volwassen patiënten met hiv-1 infectie die behandeld zijn met een combinatie antiretrovirale therapie (cART) en een virologische respons hebben, i.e. een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml. Het gaat hierbij om patiënten die een cART gebruiken waar raltegravir een onderdeel van is³, een protease remmer (geboost met ritonavir) bevat⁴, of om een NNRTI-bevattend regime⁵. Bij deze drie patiëntengroepen leidt het switchen van hun

bestaande therapie naar Stribild® niet tot een verslechtering in virologisch respons. Een behandeling van 48 weken met Stribild is qua virologisch respons niet-inferieur aan de behandeling die ervoor werd gebruikt (mITT populatie; marge voor non-inferioriteitstest: 12%).

Nadat non-inferioriteit is aangetoond, worden de data van beide RCT's (STRATEGY-PI en STRATEGY-NNRTI) onderzocht op superioriteit. Bij de STRATEGY-PI is het verschil statistisch significant gebleken (verschil 6,7%; $p=0,025$), bij de STRATEGY-NNRTI is dat niet het geval (verschil 5,3%; $p=0,066$). De klinische relevantie van de superioriteitstest in de STRATEGY-PI studie is twijfelachtig. Het statistisch significant verschil van 6,7% bij de superioriteitstest is immers kleiner dan de marge die gehanteerd wordt voor de non-inferioriteit (12%).

Het aantal gevallen van virologisch falen (hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml) in de klinische studies is laag te noemen, namelijk minder dan 1% in alle onderzoeksgroepen. In de PI-studie is bij 2/290 mensen in de Stribild arm en bij 2/139 mensen in de controle arm virologisch falen geconstateerd; in de NNRTI studie zijn dat respectievelijk 2/290 en 1/143 mensen. In de NNRTI studie is er wel een grotere groep in de controle arm zonder virologische data op week 48; namelijk 16/143 (11%) in vergelijking met 16/290 (6%) in de interventiegroep met Stribild®.

In de studies zijn geen bijzonderheden gezien wat betreft de resistentieontwikkeling bij virologisch onderdrukte patiënten die zijn overgestapt van een combinatiebehandeling met raltegravir, met PI/r of met NNRTI naar Stribild®.⁹

Zowel in de interventie arm als in de controle arm van beide RCT's is het aantal CD4 cellen gestegen na 48 weken. De toename tussen beide onderzoekarmen binnen de studie is vergelijkbaar.

Verder is in beide RCT's gegevens over (gezondheid gerelateerde) kwaliteit van leven (HR-QoL) verzameld zoals gerapporteerd door de patiënt. Hierbij is gebruik gemaakt van hiv-symptomen index, Short Form 36 (SF36) en *visual analog scale adherence questionnaires* (data niet getoond in de artikelen). Volgens de auteurs van zowel de STRATEGY-NNRTI studie als die van de STRATEGY-PI studie is de HR-QoL van alle onderzoeksgroepen verbeterd na 48 weken. Echter, er zijn geen verschillen te zien tussen de interventie arm en de controle arm.^{4 5}

5.2.2

Discussie

In de klinische studies is de vaste formulering van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®), als een eenmaal daagse dosering in één enkel tablet, onderzocht bij volwassen therapie-ervaren hiv-1 patiënten die een stabiel virusonderdrukking hebben. Hierbij wordt het *single tablet* regime van Stribild® vergeleken met andere combinatiebehandelingen die meerdere inname momenten kennen (raltegravir regime) en/of meerdere tabletten (PI/r-regime; NNRTI-regime) bevatten.

Data van 3 klinische onderzoeken laten zien dat de werkzaamheid van een switch naar Stribild® niet inferieur is aan het voortzetten van een bestaande cART. Deze patiënten behouden na 48 weken behandeling met Stribild® hun virologische respons.

Deze primaire uitkomstmaat is bij de verschillende behandelregimes circa 90%. Bij non-inferioriteit is vervolgens getest op superioriteit. Bij de PI-studie (Arribas et al. [4]) is inderdaad superioriteit vastgesteld. Dit betekent dat Stribild® effectiever is dan de combinatiebehandeling met PI/r. Bij de NNRTI-studie (Pozniak et al. [5]) kan superioriteit echter niet worden aangetoond: Stribild® is even effectief als de combinatiebehandeling met NNRTI.

Op het gebied van het aantal CD4-cellen (secundaire uitkomstmaat) en kwaliteit van leven zijn er weinig verschillen gemeten tussen de onderzoeksgroepen na een behandeling van 48 weken.

De 3 klinische studies (1 eenarmige studie en 2 RCT's) kennen een aantal beperkingen door de opzet van het onderzoek:

- De 3 klinische studies hebben alle een open label opzet zonder enige blindering. Zowel de participant als de onderzoeker zijn op de hoogte welke middelen zijn ingezet.
- Bij een open opzet is de bruikbaarheid van zelf gerapporteerde symptomen (input voor bepalen van HR-QoL, melding van sommige bijwerkingen) in belangrijke mate beperkt.
- Het aantal onderzochte vrouwen is zeer klein, het overgrote deel van de onderzochte populatie is namelijk mannelijk (96%, 85% en 92%).
- De raltegravir studie (Mills) is een eenarmige studie zonder controle, bovendien is het aantal deelnemers (n=48) klein.
- In de andere 2 studies (STRATEGY-PI van Arribas en STRATEGY-NNRTI van Pozniak) is een aantal patiënten na randomisatie alsnog geëxcludeerd vanwege grove schending van het protocol. Hierdoor moet men de berekeningen voor de primaire uitkomstmaat baseren op een mITT populatie in plaats van een ITT populatie.

Wat betekent dit voor de interpretatie van de data?

Uit de onderzoeksdata is gebleken dat de uitval in de controle groep van beide RCT's groter is dan in de groep die is overgestapt naar Stribild®. In de NNRTI-studie zijn in totaal 18/143 (12,6%) mensen van de controle groep voortijdig gestopt met de studie, van de groep die naar Stribild® is overgestapt zijn dat er 22/291 mensen (7,6%). In de PI-studie is uitval in de non-switch groep (doorgaan met PI/r-combinatie) 26/140 (18,5%); in de groep die naar Stribild® is gewisseld is dat 25/293 (8,5%). De reden van staken is voor een belangrijke deel niet-virologisch van aard, noch gerelateerd aan bijwerkingen.

Bij de berekeningen van superioriteit speelt uitval een belangrijke rol. De statistische superioriteit van de interventiearm in de PI-studie (eenmaal daags een tablet in de vorm van Stribild®) werd met name veroorzaakt door het aantal mensen dat is gestopt met de studie. Een grotere uitval in de controle groep leidt tot een relatief groter gunstig effect in de interventie groep.

De grotere uitval in de controle groep is mogelijk te verklaren door de intrinsieke motivatie om deel te nemen aan de studie.

Bij de PI-studie geeft 86% van alle deelnemers (371/433) aan de wens op een versimpeling van de therapie als reden voor deelname. Voor 12% (53/433) van de deelnemers is de reden 'zorgen over de lange termijn bijwerkingen van hun behandeling'.⁴ In beide gevallen heeft men duidelijk de voorkeur voor de interventiearm voor een switch naar een behandeling met Stribild®. Patiënten die na de randomisatie te horen kregen dat ze zijn ingedeeld in de controle groep kunnen zich achtergesteld voelen ten opzichte van de deelnemers die wel mogen switchen naar Stribild®. Hierdoor kan de controle (non-switch) groep meer de neiging hebben om zich terug te trekken aan de studie.

In de NNRTI-studie is het verschil in uitval tussen beide onderzoekarmen minder groot dan in de PI-studie (5% versus 10% verschil). Voor de randomisatie van de NNRTI studie gebruikte 338/434 (78%) van de studiepopulatie al een single tablet regime (efavirenz/emtricitabine/tenofovir=Atripla®). Van de overige 96 deelnemers

geven 80 mensen aan versimpeling van de behandelregime de reden is voor hun deelname aan de studie. De kans op bias door een open label opzet, wat betreft de wens van de patiënt om minder tabletten te gebruiken, is in dit geval ook kleiner. In deze NNRTI-studie van Pozniak kan superioriteit van Stribild® niet worden aangetoond.

Een RCT met een open opzet kent belangrijke beperkingen omdat dit kan leiden tot een vertekend beeld, zeker als men bepaalde voorkeuren of bepaalde veronderstellingen heeft. De gunstige effecten zullen wellicht anders (d.w.z. kleiner) zijn als de opzet dubbel blind is geweest.

Aan de andere kant is het doel van deze studies het bestuderen van het voordeel van een versimpeling van de inname van de medicatie. Om dit te kunnen onderzoeken moet het verschil in gebruiksgemak (minder tabletten per keer en minder vaak) wel duidelijk zijn voor de deelnemers. Blinderen door placebo tabletten toe te voegen is voor dit type onderzoek ongeschikt.

Kanttekeningen:

- De onderzochte populatie bestaat uit patiënten die reeds zijn ingesteld en stabiel virologisch onderdrukt. Voor deze groep patiënten zijn er geen medisch inhoudelijke redenen om de bestaande (effectief gebleken) therapie te wijzigen.
- Voor degenen die hun huidige cART niet meer kunnen gebruiken (bijvoorbeeld door virologisch falen, resistentie ontwikkeling, ernstige bijwerkingen etc) en aangewezen zijn op een andere cART, zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de werkzaamheid en effectiviteit van Stribild®. Dit is een belangrijke informatie hiaat bij de behandeling.
- Een vaste combinatie en een eenmaal daagse dosering komt overeen met de wens van de meeste gebruikers en draagt bij aan de verbetering van de therapietrouw. Aan de andere kant zitten er ook nadelen aan. Een vaste combinatie beperkt de mogelijkheid tot dosisaanpassing in voorkomende gevallen.¹² Ook eventuele generieke producten kunnen dan niet ingezet worden.

Conclusie gunstige effecten

Hiv-1 patiënten die stabiel virologisch onderdrukt zijn door een combinatie antiretrovirale therapie (cART) met raltegravir, met PI/r of met een NNRTI blijven virologisch onderdrukt wanneer hun cART wordt gewijzigd tot de vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®). In klinische onderzoeken is het switchen naar Stribild® even effectief gebleken als het voortzetten van de bestaande cART. Na 48 weken behandelen is de virologische respons van beide groepen in essentie gelijk.

Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de werkzaamheid van Stribild® bij patiënten die door virologisch falen zijn aangewezen op een andere cART.

5.3

Ongunstige effecten

Het veiligheidsprofiel van Stribild® in virologisch onderdrukte hiv-1 patiënten (resultaten van Mills, Arribas, Pozniak) tot 48 weken behandeling is consistent met de bijwerkingenprofiel zoals gezien bij therapienaïeve patiënten.^{8 9}

Ongeveer 80% van de onderzochte populatie meldt een of meer bijwerkingen. Bijwerkingen komen ongeveer even vaak voor in beide onderzoeksgroepen en de meeste zijn graad 1 en 2 bijwerkingen.

Ernstige bijwerkingen zijn gezien in 6% van de deelnemers aan beide onderzoeksarmen van de PI-studie (17/293 in de interventiearm en 9/140 in de controle arm).⁴ In de NNRTI studie hebben respectievelijk 7% en 6% van de

patiënten een graad 3 of graad 4 bijwerking gemeld.⁵ In de raltegravir studie zijn bij 2 mensen een graad 3 of 4 bijwerking waargenomen (4,2%).³

In de NNRTI-studie nemen neuropsychiatrische symptomen (angst, slapeloosheid, duizeligheid en nare dromen) af bij degenen die zijn geswitcht naar Stribild®. Opvallend is dat patiënten vaker melding maken van hun neuropsychiatrische symptomen dan hun behandelaren. Volgens de auteur is hier sprake van onderrapportage door artsen. Door de open label opzet van de studie is de bruikbaarheid van door een patiënt gerapporteerde symptomen echter beperkt. Het is ook niet uit te sluiten dat de melding door de patiënt vertekend is.

De meest gemelde bijwerkingen in de klinische studies zijn misselijkheid (3% in PI studie Arribas³ en 5% in NNRTI studie Pozniak⁴) en moeheid (6% in Raltegravir Mills⁵).

5.4

Conclusie therapeutisch waarde

Bij therapie-ervaren, stabiel virologisch onderdrukte hiv-1 patiënten heeft het switchen naar elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) een therapeutisch gelijke waarde als het voortzetten van de bestaande gebruikelijke combinatiebehandeling.

6 Conclusie KCR

Ervan uitgaande dat 3 jaar na uitbreiding van de nadere voorwaarden van Stribild® in het GVS, 1040 therapie-ervaren patiënten worden behandeld, zal dit leiden tot meerkosten ten laste van het farmacie budget van circa **€1,2 miljoen** per jaar. Hierbij is er van uitgegaan dat 30% van alle tot dan toe in aanmerking komende patiënten worden behandeld met Stribild®.

Onzekerheid bestaat over het aantal patiënten met een stabiele virusonderdrukking dat daadwerkelijk over zal stappen op een nieuwe behandeling met Stribild®.

7 Bijlage 2 voorwaarden

Voorstel tot aanpassing van de bijlage 2 voorwaarden:

87. Combinatiepreparaat bevattende elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die geïnfecteerd is met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) en

- a) die niet eerder is behandeld met anti-retrovirale geneesmiddelen, of
- b) die therapie ervaren is en bij aanvang van de combinatiebehandeling met elvitegravir ten minste 6 maanden een plasma hiv RNA van <50 kopieën/ml heeft.

8 Voorstel voor een 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.

Het combinatiepreparaat Stribild® (elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir) is geregistreerd voor therapie-naïeve volwassenen met hiv-1-infectie, of patiënten zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen elvitegravir, emtricitabine of tenofovir. Elvitegravir is een integraseremmer.

In therapie-naïeve patiënten is Stribild® niet minder effectief dan Atripla® (efavirenz-emtricitabine-tenofovir) of de combinatie ritonavir-atazanavir-emtricitabine-tenofovir. Stribild® mag niet worden gestart bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 70 ml/min).

Bij therapie-ervaren patiënten die stabiel virologisch onderdrukt zijn (ten minste 6 maanden een plasma hiv RNA <50 kopieën/ml) is Stribild® niet inferieur aan de gebruikelijke combinatiebehandelingen waar raltegravir, een met ritonavir gebooste protease remmer of een NNRTI onderdeel van is. Stribild® is niet onderzocht bij patiënten die hun antiretrovirale therapie moeten wijzigen door virologisch falen.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (Commissie Geneesmiddelen) vastgesteld in zijn vergadering van 25 augustus 2014.

9 Lijst met afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ATV(r)	atazanavir (ritonavir)
BI	betrouwbaarheidsinterval
cART	combinatie antiretrovirale therapie
CD4 cel	CD4 positieve lymfocyt; T(4)-helpercel
EFV	efavirenz
EVG	elvitegravir
FTC	emtricitabine
GVS	geneesmiddelen vergoeding systeem
hiv	humaan immunodeficiëntie virus
HR-QoL	health related quality of life
INSTI (of INI)	integrase strand transfer inhibitor
ITT	intention-to-treat
LOP(r)	lopinavir (ritonavir)
mITT	modified Intention-to-Treat
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
PI	protease inhibitor (protease remmer)
PI/r	protease inhibitor (protease remmer) geboost met ritonavir
PP	per protocol
RAL	raltegravir
RCT	randomised controlled trial
RNA	ribonucleic acid (ribonucleïne zuur)
TDF	tenofovir disoproxil fumarate

10 Literatuur

- ¹ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) bij de indicatie 'infectie met hiv-1'. Diemen, 2013.
- ² Farmacotherapeutisch Kompas. Preparaattekst Stribild®. Geraadpleegd via http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/preparaatteksten/e/emtricitabine_tenofovir_elvitegravir_cobicistat.asp (juli 2014)
- ³ Mills A, Crofoot G, Ortiz R et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials*. 2014 Mar-Apr;15(2):51-6.
- ⁴ Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):581-9. doi:10.1016/S1473-3099(14)70782-0. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01475838>
- ⁵ Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):590-9. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01495702?term=NCT+01495702&rank=1>
- ⁶ Zorginstituut Nederland. Procedure beoordeling extramurale Geneesmiddelen. Diemen 2012. Beschikbaar via: <http://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/rubrieken/pakket/pakketbeheer/1206-procedure-beoordeling-extramurale-geneesmiddelen/1206-procedure-beoordeling-extramurale-geneesmiddelen/Procedure+beoordeling+extramurale+geneesmiddelen.pdf>
- ⁷ Nederlandse Vereniging van hiv-behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. Tilburg: NVHB. Laatste aanpassing 14-01-2014. Geraadpleegd op 04-07-2014 via: http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.4.Richtlijn_anti-retrovirale_therapie_bij_voorbehandelde_pati%C3%ABnten
- ⁸ Committee for medicinal products for human use. CHMP Type II variation assessment report. Invented name Stribild. Londen: European Medicines Agency; 22 May 2014. EMA/CHMP/276389/2014. Procedure no. EMEA/H/C/002574/II/0025. Dossier fabrikant.
- ⁹ Stribild®. Samenvatting van product kenmerken. Londen: European Medicines Agency; aangepaste versie juni 2014. Dossier fabrikant.
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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.
- ¹² Pandey KK. Critical appraisal of elvitegravir in the treatment of HIV-1/AIDS. *HIV AIDS (Auckl)*. 2014 May 16;6:81-90.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: **Stribild®**

Besproken op: 28 juli en 25 augustus 2014

Eerste bespreking

28 juli 2014

elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®), 1B;

Inleiding

FT-rapport

Het betreft de eerste bespreking. Op basis van recent gepubliceerde studies vraagt de fabrikant om een herbeoordeling voor de verruiming van de vergoeding. Het gaat hierbij om een uitbreiding van de nadere voorwaarden voor de groep van therapie-ervaren HIV-1 patiënten met een stabiele virusonderdrukking.

De conclusie met betrekking tot de gunstige effecten worden besproken. Bij HIV-1 patiënten die stabiel virologisch onderdrukt zijn door een combinatie antiretrovirale therapie (cART) met raltegravir, met PI/r (protease remmer met ritonavir) of met een NNRTI (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) virologisch onderdrukt blijven wanneer hun cART wordt gewijzigd tot de vaste combinatie van elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®). In klinische onderzoeken is het switchen naar Stribild® even effectief gebleken als het voortzetten van de bestaande cART. Na 48 weken behandelen is de virologische respons van beide onderzoeksgroepen in essentie gelijk. Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de werkzaamheid van Stribild® bij patiënten die door virologisch falen zijn aangewezen op een andere cART. In het conceptrapport is een voorstel gedaan om de uitbreiding van de nadere voorwaarden algemeen te omschrijven.

FT-rapport

Discussie

De WAR kan zich vinden in de concept conclusie om uitbreiding van de nadere voorwaarden te honoreren. Verder is de WAR van mening dat de uitbreiding van de voorwaarden alleen betrekking heeft op het toepassingsgebied waar evidence voor is. Dit betekent een specifieke omschrijving van de nadere voorwaarden.

Een WAR-lid onderschrijft dat er met betrekking tot de studies methodologische problemen zijn:

- Een open label opzet is weliswaar onvermijdelijk voor het onderzoek naar de versimpeling van de dosering (minder vaak innemen of minder tabletten per keer), dit brengt wel kans op bias met zich mee. Door de grotere uitval in de controle arm kunnen de resultaten vertekend zijn.
- Er zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de werkzaamheid van Stribild® bij patiënten, die door virologisch falen zijn aangewezen op een andere cART.

Bij de beoordeling van de effecten heeft een WAR-lid op basis van de resultaten geïnventariseerd of het middel een aantoonbaar slechter effect geeft bij de betreffende populatie. Dit is niet het geval.

In de STRATEGY-PI studie en in de STRATEGY-NNRTI studie is, na het aantonen van non-inferioriteit, getoetst op superioriteit. De fabrikant claimt ook superioriteit. Een WAR-lid stelt de betekenis van deze superioriteitstest ter discussie en vindt de resultaten klinisch niet relevant. Het statistisch significant verschil van 6,7% bij de superioriteitstest is immers kleiner dan de marge die gehanteerd wordt voor de non-inferioriteit, namelijk 12%. Het Zorginstituut onderschrijft dit en daarom is in het rapport weinig waarde toegekend aan de resultaten van de superioriteitstest. Het voorstel van het Zorginstituut is om de uitkomsten van de studie wel in het rapport te benoemen, maar hierbij aan te geven dat de klinische relevantie twijfelachtig is.

FT-rapport

Besluit

Het concept oordeel van de WAR is dat bij therapie-ervaren, stabiel virologisch onderdrukte HIV-1 patiënten, het switchen naar elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild®) een therapeutisch gelijke waarde heeft als het voortzetten van de bestaande gebruikelijke combinatiebehandeling. Het concept advies is aanpassing van de nadere voorwaarden met een specifieke omschrijving.

Het rapport wordt uitgestuurd aan de fabrikant en andere belanghebbende partijen. Het rapport en eventuele reacties komen terug op de agenda van de WAR.

KCR

Inleiding

Geneesmiddelen voor de behandeling van HIV-infectie hebben een unieke status binnen het GVS. Zij worden niet geclusterd, maar geplaatst op lijst 1B van het GVS. Verder is er geen farmaco-economische analyse vereist voor opname en volstaat het aanleveren van een kostenconsequentieraming.

Deze status houdt tevens in, dat bij het concept oordeel gelijke therapeutische waarde en meerkosten het middel geplaatst zal worden op bijlage 1B.

In de KCR wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 10% in het eerste jaar; 20% in het tweede jaar en 30% tot 50% in het derde jaar.

KCR

Discussie

Een vraag van een WAR-lid is waarop het percentage van de marktpenetratie is gebaseerd. Vindt de WAR deze inschatting realistisch? De WAR vindt een marktpenetratie van 30% in het derde jaar (in plaats van 30-50%) realistischer. Een argument voor dit lagere percentage is de verwachting dat wanneer mensen falen op een ander middel, zij zullen overstappen op dolutegravir en minder snel op Stribild®.

Op basis van ervaring in andere landen waar Stribild® reeds beschikbaar is, hebben de aanvragers een inschatting gemaakt met welke middelen en in welke mate substitutie plaats zal vinden. Een WAR-lid vraagt welke andere landen dit zijn. Het Zorginstituut gaat dit na in een eerder dossier van Stribild®.

Tweede bespreking

25 augustus 2014

elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir (Stribild® ; HIV); tweede bespreking

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van de GVS-beoordeling uitbreiding nadere voorwaarden van Stribild® bij de behandeling van therapie-ervaren HIV-patiënten met een stabiele virusonderdrukking. De fabrikant Gilead, de beroepsgroep (NVHB), HIV Verenigingen Nederland (HVN) en ZN hebben inhoudelijk gereageerd op de conceptversie van het FT-rapport en de KCR.

FT-rapport

Belangrijke discussiepunten waren de superioriteitstest in de klinische studies (fabrikant), verruiming van de vergoeding met de groep patiënten na virologisch falen (NVHB) en de schatting in de KCR die te laag zou zijn (ZN). De kritiekpunten zijn inhoudelijk beantwoord in concept-brieven aan de belanghebbenden. De commentaren van de partijen hebben niet geleid tot aanpassing van het FT-rapport.

Discussie FT

De referent kan zich vinden in de conclusie in het farmacotherapeutisch rapport en de reactiebrieven. De referent heeft diverse tekstuele opmerkingen aangegeven in de documenten; deze worden verwerkt.

Discussie KCR

De referent kan zich vinden in de KCR. De referent heeft enkele tekstuele opmerkingen aangegeven in de documenten; deze worden verwerkt.

Besluit

De commissie oordeelt dat bij therapie-ervaren, stabiel virologisch onderdrukte HIV-1 patiënten het switchen naar elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir een therapeutisch gelijke waarde heeft als het voortzetten van de bestaande gebruikelijke combinatiebehandeling. Uitbreiding van nadere voorwaarden zal gepaard gaan met extra uitgaven ten laste van het farmaciebudget.