

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2017024324

Datum 26 juni 2017
Betreft Herbeoordeling dolutegravir (Tivicay®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brieven van 10 april 2017 en van 15 mei 2017 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een herbeoordeling uit te voeren over het middel dolutegravir (Tivicay®). De registratiehouder van dit middel heeft twee verzoeken ingediend om de vergoedingsvoorwaarden voor dolutegravir te laten aanpassen.

Verzoeken van de aanvrager

Ten eerste is de geregistreerde toepassing van dolutegravir, een integraseremmer, recentelijk uitgebreid. Tivicay® is nu, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-virus) bij volwassenen, jongeren en kinderen vanaf 6 jaar (was voorheen 12 jaar en ouder).¹ Naast de bestaande Tivicay® tabletten met 50 mg dolutegravir zijn er ook tabletten met 10 mg of met 25 mg dolutegravir beschikbaar gekomen om de juiste dosering bij kinderen te kunnen bereiken.

Verder claimt de fabrikant dat het switchen van de therapie naar een dolutegravir-bevattende combinatie (*i.e.* dolutegravir/abacavir/lamivudine) therapeutisch gelijkwaardig is in vergelijking met het continueren van de bestaande combinatiebehandeling met antiretrovirale middelen (cART). Het gaat hierbij om volwassen patiënten met hiv-1 die reeds virologisch zijn onderdrukt door cART.

Aan de vergoeding van dolutegravir zijn op dit moment de volgende nadere voorwaarden van toepassing. Onderdeel 96 op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering (Rvz) luidt als volgt:

96. Dolutegravir

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die geïnfecteerd is met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1), dit middel gebruikt in combinatie met andere anti-retrovirale geneesmiddelen, en

- 1 twaalf jaar of ouder is en niet eerder behandeld met anti-retrovirale geneesmiddelen, of
- 2 twaalf jaar of ouder is en therapie ervaren maar niet eerder behandeld met integraseremmers, of

Zorginstituut Nederland
Zorg

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Zaaknummer

2017017458

Onze referentie

2017024324

Uw referentie

CIBG-17-04265 en CIBT-17-04426

Uw brieven van

10 april 2017 en 15 mei 2017

- 3 achttien jaar of ouder is en resistentie heeft ontwikkeld tegen raltegravir of elvitegravir.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Het verzoek van de fabrikant is de specifieke nadere voorwaarden voor dolutegravir (nummer 96) te laten vervallen. In plaats hiervan kunnen, aldus de fabrikant, de generieke vergoedingsvoorwaarden voor antiretrovirale geneesmiddelen zoals vermeld onder nummer 8 van bijlage 2 van de Regeling, ook van toepassing zijn voor dolutegravir.

Datum
26 juni 2017

Onze referentie
2017024324

8. Een anti-retroviraal geneesmiddel

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met zo'n geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd, met dien verstande dat dit geneesmiddel niet tot de verzekerde prestaties behoort indien het wordt gebruikt als pre-expositie profylaxe ter vermindering van de kans op een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus.

Opmerking vooraf

- De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS). Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv infectie in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Voor deze producten is geen farmaco-economische evaluatie vereist. Het Zorginstituut heeft uw beide verzoeken, in lijn met eerdere adviezen over hiv-remmende geneesmiddelen, beantwoord op basis van een beperkte toets. Omdat beide verzoeken over eenzelfde geneesmiddel gaan, namelijk dolutegravir, worden ze behandeld in één briefrapport.
- Triumeq® is ook een dolutegravir-bevattend geneesmiddel dat bij de infectie met hiv-1 kan worden gebruikt. Het gaat hierbij om een combinatiepreparaat met een vaste samenstelling: elk tablet Triumeq® bevat 50 mg dolutegravir, 600 mg abacavir en 300 mg lamivudine. Omdat de dosering van dolutegravir in Triumeq® niet kan worden verlaagd is deze uitsluitend bestemd voor volwassenen en kinderen van 12 jaar of ouder die minimaal 40 kg wegen. Voor kinderen jonger dan 12 jaar met een gewicht lager dan 40 kg is Triumeq® niet geschikt. Hoewel het voorliggend verzoek over Tivicay® gaat en niet over Triumeq®, zal een eventuele aanpassing van de nadere voorwaarden voor dolutegravir ook van toepassing zijn op Triumeq®.

Inhoudelijke beoordeling

1. Uitbreiding leeftijdsgroep 6-12 jaar.

In een fase I/II, multicenter, open-label, niet-vergelijkende studie van 48 weken (P1093/ING112578) is dolutegravir, als onderdeel van de combinatiebehandeling, onderzocht bij kinderen van 6-18 jaar die geïnfecteerd zijn met hiv-1. Het gaat om kinderen die eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, maar niet met een integraseremmer. In een subgroep van die studie (cohort IIA) zijn 23 kinderen geïncorporeerd in de leeftijd van 6-12 jaar die behandeld zijn met dolutegravir in de vorm van een tablet (~1mg/kg, 1 maal daags), plus OBR (*optimized background regime*).¹

¹ Bestaande cART bij baseline: bijna 80% gebruikte TDF/FTC als backbone, deze wordt aangevuld met een NNRTI (31%), INI (27%) of een PI (42%).

De uitkomsten van de studie P1093/ING112578 zijn niet elders gepubliceerd dan door de EMA. In de (voorlopige) EPAR zijn bij de groep van 6-12 jaar alleen de uitkomsten getoond na een behandeling van 24 weken.² In deze groep kinderen die behandeld zijn met dolutegravir+ OBR, bereikte 14/23 (61%) een hiv-1 RNA <50 kopieën/ml na 24 weken. 3 kinderen (13%) bereikten geen virologische onderdrukking (non-respons).

Wat betreft de bijwerkingen heeft de EMA geconcludeerd dat, op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens bij kinderen, er geen bijkomende soorten bijwerkingen zijn geconstateerd naast de bijwerkingen die reeds zijn waargenomen bij de volwassen populaties.

De conclusie van de EMA is dat bij het toepassen van dolutegravir (Tivicay®) bij kinderen ≥6 en <12 jaar, de balans werkzaamheid en veiligheid positief is bevonden.

Bij kinderen van 6 tot 12 jaar oud met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg die zijn geïnfecteerd met hiv-1 en niet resistent zijn tegen de klasse van de integraseremmers, wordt de aanbevolen dosis dolutegravir bepaald op basis van het gewicht van het kind. 15-20kg: 20mg per dag; 20-30kg: 25mg per dag; 30-40kg: 35mg per dag; 40kg of hoger: 50mg per dag.

2. *Switchen (van bestaande cART naar een dolutegravir-bevattend regime).*

De nieuwe onderzoeksdata die zijn aangedragen voor de onderbouwing van deze claim, betreft de uitkomsten van de STRIVING studie.³ Dit is een gerandomiseerde, open-label, fase IIIb studie met 553 volwassenen patiënten die virologisch onder controle zijn door de behandeling met cART (hiv-1 RNA <50 kopieën per ml gedurende ten minste 6 maanden). Bij inclusie zijn de patiënten gerandomiseerd en ingedeeld in 2 groepen: de groep die direct wordt overgezet op de behandeling met dolutegravir/abacavir/lamivudine (1 maal per dag 1 tablet Triumeq®; 48 weken; vroege switch groep; n=275), of de groep die doorgaat met de bestaande cART en na 24 weken alsnog overgaat naar de behandeling met dolutegravir/abacavir/lamivudine (late switch groep, n=278). Primair eindpunt was het percentage patiënten met hiv-1 RNA <50 kopieën per ml op week 24. Voor de controle groep (late switch groep) is het hiv-1 RNA nogmaals bepaald op t=48 weken (dus na 24 weken behandelen met dolutegravir).

Na 24 weken behandelen bereikte 85% van de groep die direct is geswitcht naar dolutegravir/abacavir/lamivudine het primaire eindpunt. Dit is niet inferieur aan de groep die de bestaande behandeling voortzet (88% behoudt hun virologische suppressie; -3,4% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -9,1 tot 2,4). Op week 48 zijn alle patiënten overgestapt op het dolutegravir-bevattend regime (Triumeq®) en de primaire uitkomstmaat is bereikt door 83% in vroege switch groep en 92% in de late switch groep.

Dolutegravir leidt wel tot meer bijwerkingen: in de groep die direct is geswitcht naar dolutegravir/abacavir/lamivudine meldde 66% na 24 weken een bijwerking, bij de groep die doorgaat met de bestaande cART is dat 47%. Als deze laatste groep alsnog wordt overgezet naar dolutegravir (de late switch groep) dan meldde 60% van de deelnemers een bijwerking na de switch. Het aantal mensen dat de behandeling staakte is ook hoger na dolutegravir: 11 deelnemers (4%) in de

vroege switch groep staakte de behandeling door bijwerkingen, bij de controlegroep (doorgaan met bestaande cART) is dat bij niemand het geval.

Zorginstituut Nederland
Zorg

In de literatuur zijn meer studies te vinden over het switchen van de combinatiebehandeling bij virologisch onderdrukte hiv-1 patiënten. In vergelijking met de switch naar andere integraseremmers, is 4% kans op staken van de behandeling door dolutegravir (STRIIVING studie) hoger dan de andere stoffen uit die groep (variërend van 0,3-3%).⁴

Datum
26 juni 2017

Onze referentie
2017024324

Dat de behandeling met dolutegravir gepaard kan gaan met meer bijwerkingen waardoor meer mensen de behandeling moeten staken is ook beschreven in een cohort studie uitgevoerd in 2 hiv-centra in Nederland.⁵ Op basis van de klinische studies verwachtte men namelijk dat 2-3% van de dolutegravir-gebruikers de behandeling zou staken vanwege bijwerkingen, in de praktijk ziet men echter een veel hoger percentage stakers. Daarom is dolutegravir als onderdeel van cART bij de behandeling van hiv-1 in een Nederlandse 'real-life' klinische setting bestudeerd. In een bicenter (OLVG en LUMC) postmarketing observationele studie zijn 556 patiënten met hiv-1 infectie, waarvan 102 (18,4%) therapie-naïef, onderzocht. In deze cohort studie stopte 85/556 (15,3%) van de patiënten de behandeling met dolutegravir (mediane follow-up 225 dagen), waarvan 76 (14%) ten gevolge van bijwerkingen. Insomnia/slaapproblemen, gastro-intestinale klachten en neuropsychiatrische problemen zoals angst, psychose en depressie zijn de belangrijkste redenen van staken.

Hoewel de behandeling met dolutegravir ook kan worden gestopt zonder dat de patiënt eveneens abacavir gebruikte, is de kans op staken significant hoger bij de combinatie van dolutegravir met abacavir. Nader onderzoek moet uitwijzen of de bevindingen uit de twee bovengenoemde hiv-centra kunnen worden bevestigd door andere hiv-centra in Nederland.

Samenvatting en discussie

Volgens de registratieautoriteit kan dolutegravir ook worden ingezet bij kinderen van 6-12 jaar. Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens bij kinderen is de CHMP tot een positieve oordeel gekomen. Zorginstituut sluit zich aan bij het positief oordeel van de CHMP/EMA: ook de vergoedingsvoorwaarde kan hiermee worden uitgebreid.

Over het switchen van een bestaande combinatietherapie naar een dolutegravir-bevattend regime het volgende. Hoewel het switchen niet leidt tot een verminderde virologische respons gaat dit wel gepaard met meer kans op bijwerkingen. Gezien het feit dat de onderzochte patiënten in de studie virologisch stabiel zijn lijken er voor die groep geen therapeutische redenen te zijn om over te stappen naar een ander behandelcombinatie. In de praktijk kunnen in individuele gevallen wel redenen zijn om een werkzame cART aan te passen, zoals het ervaren van bepaalde bijwerkingen.

Eventuele voordelen van een single-tablet-regime dient echter goed afgewogen te worden tegen een verhoogde kans op (ernstige) bijwerkingen ten gevolge van het nieuwe middel. Frequent switchen is niet alleen belastend voor de patiënt, met mogelijk nadelige gevolgen op de therapietrouw, bovendien kan dit ook leiden tot meer (kans op) resistentieontwikkeling.

Indien er gegronde medisch redenen zijn om de bestaande behandeling bij een individuele patiënt te wijzigen tot een dolutegravir-bevattend regime, dan kan

dolutegravir (in de vorm van Tivicay® of Triumeq®) worden gebruikt. Dit is een besluit dat in de spreekkamer moet worden genomen, na overleg tussen arts en patiënt. De vergoedingsvoorwaarden voor dolutegravir kunnen daarom, conform het verzoek van de fabrikant worden aangepast.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
26 juni 2017

Onze referentie
2017024324

Deze uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden kan geringe meerkosten met zich meebrengen omdat de prijs van een dolutegravir-bevattende behandeling soms iets hoger ligt dan de andere combinatietherapieën.

De apotheek inkoopprijs (exclusief BTW, taxe juni 2017) van Triumeq® is €31,76 per tablet, bij een behandeling van 1 tablet per dag is dit tevens de prijs per dag. Bij het inzetten van Tivicay® dient nog een backbone te worden toegevoegd, bijvoorbeeld Truvada® (emtricitabine/tenofoviridisoproxil). In dat geval zijn de geneesmiddelenkosten (€20,58+€17,83) €38,41 per dag.

De kosten van de andere cARTs zijn iets lager of vergelijkbaar met die van dolutegravir (afhankelijk van de keuze van de combinatie): een behandeling met Atripla® (efavirenz/emtricitabine/tenofovir) kost €26,83 per dag, Genvoya® (emtricitabine/tenofovirafenamide/elvitegravir/cobicistat) €32,54 per dag en Stribild® (emtricitabine/tenofoviridisoproxil/elvitegravir/cobicistat) €34,26 per dag.

De meerkosten door de aanpassing van de nadere voorwaarden (uitbreiding) zullen beperkt zijn: zowel de groep van kinderen van 6-12 jaar als de groep die van therapie willen veranderen (switch) zijn reeds behandeld met andere hiv-remmende geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Slechts een deel van de 209 kinderen die geïnfecteerd zijn met hiv (cijfers 2016 van SHM)⁶ zullen behandeld worden met dolutegravir. Ook zullen niet alle volwassen patiënten met hiv-1 worden overgezet naar een combinatietherapie met dolutegravir.

Advies

Onderdeel 96 van bijlage 2 in de Regeling zorgverzekering voor dolutegravir kan vervallen. De vergoedingsvoorwaarde zoals omschreven in onderdeel 8 (een antiretroviraal geneesmiddel) is ook van toepassing voor dolutegravir.

Een antiretroviraal geneesmiddel

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met zo'n geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd, met dien verstande dat dit geneesmiddel niet tot de verzekerde prestaties behoort indien het wordt gebruikt als pre-expositie profylaxe ter vermindering van de kans op een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Referenties

Zorginstituut Nederland
Zorg

¹ EMA. Samenvatting van de productkenmerken van Tivicay®. Versie 28/02/2017. Geraadpleegd op 31 mei 2017 via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002753/human_med_001720.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

² EMA. CHMP assessment report on a Group of variations consisting of an extension of the Marketing Authorisation and an extension of indication. Tivicay®. Procedure no. EMEA/H/C/002753/X/0018/G. Beschikbaar via dossier fabrikant.

³ Trottier B, Lake JE, Logue K et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb study. *Antivir Ther.* 2017 Apr 12.

⁴ Raffi F, Esser S, Nunnari G, et al. Switching regimens in virologically suppressed HIV-1-infected patients: evidence base and rationale for integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimens. *HIV Med.* 2016 Oct;17 Suppl 5:3-16. doi: 10.1111/hiv.12440. Review.

⁵ de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS.* 2016 Nov 28;30(18):2831-2834.

⁶ Stichting hiv monitoring jaarverslag 2016. Geraadpleegd op 9 juni 2017 via <https://www.hiv-monitoring.nl/index.php/nederlands/>

Datum
26 juni 2017

Onze referentie
2017024324