



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2018039261

Datum 28 augustus 2018
Betreft GVS-beoordeling Biktarvy®

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 9 juli jl. (CIBG-18-06564) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg filmomhulde tablet, kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (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. Een beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid is hierdoor niet aan de orde.

Zolang het aparte vergoedingsbeleid voor de hiv-remmende geneesmiddelen door het ministerie wordt gehandhaafd, zal het Zorginstituut in voorkomende gevallen bij de beoordeling van een hiv-remmer voor opname in het GVS (dus voor een plaatsing op bijlage 1B van de Rzv), een verkorte rapportage in de vorm van een briefrapport opstellen.

Uitgangspunt van de beoordeling

Biktarvy® is een combinatiepreparaat bestaande uit drie actieve stoffen: bictegravir 50 mg, emtricitabine 200 mg en tenofovirafenamide 25 mg (BIC/FTC/TAF). Biktarvy® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met humaan immunodeficiëntievirus 1 (hiv-1) zonder huidige of eerdere aanwijzingen van virale resistentie tegen de klasse van integraseremmers, emtricitabine of tenofovir.^{I II} De dosering is eenmaal per dag 1 tablet. De aanvrager claimt dat bij de behandeling van volwassenen met een hiv-1 infectie, de vaste combinatie bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide (BIC/FTC/TAF; Biktarvy®) een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vaste combinatie van dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC; Triumeq®) en de losse combinatie van dolutegravir (Tivicay®) plus emtricitabine/tenofovirafenamide (Descovy®) (DTG+FTC/TAF).

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

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)6 21 58 33 54

Zaaknummer

2018036213

Onze referentie

2018039261

Uw referentie

CIBG-18-06564

Uw brief van

9 juli 2018

Inhoudelijke beoordeling

- Bictegravir is een nieuw antiretroviraal middel behorend tot de groep van de integrase remmers (INSTI). De andere werkzame stoffen in Biktarvy®, namelijk emtricitabine en tenofoviralfenamide zijn bekende stoffen. FTC/TAF wordt al langer als onderdeel van een combinatiebehandeling ingezet bij hiv-1 infectie.
- Gunstige effecten. Voor de onderbouwing van de gunstige effecten van Biktarvy® bij volwassen patiënten met hiv-1 infectie heeft de fabrikant gegevens van meerdere klinische studies aangeleverd.
 - Patiënten die niet eerder zijn behandeld (therapie naïeve patiënten) zijn bestudeerd in twee fase 3 gerandomiseerde studies. Beide RCT's hebben een opzet van non-inferioriteit met een vooraf gespecificeerde marge van 12%. In deze studies is bictegravir als vaste combinatie met tenofoviralfenamide en emtricitabine (Biktarvy®), direct vergeleken met dolutegravir in de vaste combinatie met abacavir en lamivudine (Triumeq®) [Gallant et al. ^{III}] of met dolutegravir toegevoegd aan de vaste combinatie tenofoviralfenamide en emtricitabine (Tivicay® plus Descovy®) [Sax et al. ^{IV}]. De onderzochte combinatie retrovirale behandelingen, zowel met bictegravir als met dolutegravir bereiken bij circa 90% van de patiënten een virale onderdrukking van hiv-1 na 48 weken behandelen. Hierbij is BIC/FTC/TAF niet inferieur gebleken aan DTG/ABC/3TC of aan DTG+FTC/TAF.
 - Patiënten die reeds virologisch zijn onderdrukt (therapie ervaren patiënten) zijn bestudeerd in twee fase 3 gerandomiseerde studies. Beide RCT's hebben eveneens een opzet van non-inferioriteit met een vooraf gespecificeerde marge van 4%. Bij deze therapie ervaren patiënten leidt het switchen naar BIC/FTC/TAF niet tot verlies van virologische respons: ook daar is non-inferioriteit aangetoond tussen het switchen naar Biktarvy® in vergelijking met het doorgaan met het baseline regime. Het aantal mensen met virologisch falen ligt voor Biktarvy® rond de 1 tot 2%.^{V VI}

Een overzicht van de gunstige effecten van Biktarvy® in de klinische studie is te vinden in bijlage 1.

- Ongunstige effecten. In de studies worden alle antiretrovirale combinaties goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gerapporteerd zijn diarree, hoofdpijn, misselijkheid, vermoeidheid, duizeligheid en abnormale dromen. Er zijn geen significante bijwerkingen gerapporteerd die specifiek aan bictegravir kunnen worden toegeschreven.^I

Andere aspecten

- Door de aanwezigheid van TAF kan Biktarvy® ook worden toegepast bij mensen met een co-infectie van hepatitis B.^I
- BIC/FTC/TAF wordt niet aanbevolen voor personen met een creatinineklaring <30 ml/min of met ernstige leverinsufficiëntie. Biktarvy® is niet goedgekeurd voor een toepassing bij personen jonger dan 18 jaar en er is onvoldoende veiligheidsinformatie over het gebruik bij zwangere vrouwen.
- In voorkomende gevallen kan de dosis van bictegravir niet worden aangepast, bijvoorbeeld in aanwezigheid van sterke inductoren van CYP3A en UGT1A1 (rifampicine of sint-janskruid of sterke remmers hiervan (atazanavir)). Het gelijktijdig gebruik van bictegravir met deze middelen is daarom gecontra-indiceerd.
- Tot slot kan gemeld worden dat de Amerikaans richtlijn BIC/TAF/FTC

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
28 augustus 2018

Onze referentie
2018039261

aanraadt voor de initiële behandeling bij therapie naïeve patiënten.* [VII] In het algemeen geldt dat de Nederlandse beroepsgroep de Amerikaanse richtlijnen gebruikt als uitgangspunt voor de diagnostiek en de behandeling van een primaire (acute) hiv-infectie.^{VIII}

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
28 augustus 2018

Onze referentie
2018039261

Kosten.

De prijs voor Biktarvy® (€899,00 per 30 stuks, informatie fabrikant) is exact gelijk aan de apotheekinkoopprijs (taxe augustus 2018) van Triumeq® (eveneens €899,00 per 30 stuks) en lager dan Tivicay® (€582 per 30 stuks, tabletten van 50mg) plus Descovy® (€503 per 30 stuks). De dosering van Biktarvy® is 1 tablet per dag, de dosering van Triumeq® is eveneens 1 tablet per dag. De combinatie Tivicay® plus Descovy® wordt gegeven als 1 tablet Tivicay® per dag plus 1 tablet Descovy® per dag. Als Biktarvy® de andere dolutegravir-bevattende combinatiebehandelingen vervangt, dan zal een opname van Biktarvy® in het GVS niet leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

Tot slot

Gezien de ontwikkelingen op het gebied van hiv-remmende geneesmiddelen is de noodzaak van een apart vergoedingsbeleid anno 2018 minder voor de hand liggend dan in 2000. Er is nu een ruim aanbod van hiv-remmende geneesmiddelen beschikbaar die via verschillende aangrijpingspunten het virus remmen, bovendien komen langzaam maar zeker generieke producten op de markt. Het huidige beleid om de hiv-remmers te plaatsen op bijlage 1B maakt het moeilijk om, bijvoorbeeld bij combinatieproducten, te profiteren van het feit dat sommige ingrediënten inmiddels van octrooi zijn.

Daarom geef ik u nogmaals in overweging het aparte vergoedingsbeleid t.a.v. de hiv-remmende geneesmiddelen te herzien.

Advies van Zorginstituut Nederland

Biktarvy®, de vaste combinatie met bictegravir, emtricitabine en tenofovirafenamide, kan worden opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Een aparte formulering van de nadere voorwaarden is niet nodig, onderdeel 8 van bijlage 2 volstaat.

Hoogachtend,

Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

* Amerikaans richtlijn: *On the basis of clinical trial results, the Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) recommends the use of BIC/TAF/FTC 50/25/200 mg once daily as one of the Recommended Initial Regimens for Most People with HIV (AI).*

Bijlage 1. Gunstige effecten van Biktarvy® (bictegravir/emtricitabine/tenofoviralafenamide) t.o.v. andere antiretrovirale combinatiebehandelingen bij volwassen patiënten met hiv-1 infectie.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
28 augustus 2018

Onze referentie
2018039261

Patiënten die niet eerder zijn behandeld (therapie naïeve patiënten)			
Studie [ref]	Interventie vs. controle	Respons (hiv-1 RNA <50 kopieën per ml) na 48 weken	Vershil (95% BI)
GS-US-380-1489 [Gallant 2017; ^{III}]	BIC/FTC/TAF vs. DTG/ABC/3TC	93% (290/314) vs. 93% (293/315)	-0.6% (-4.8 tot 3.6) n.s.
GS-US-380-1490 [Sax 2017; ^{IV}]	BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF	89% (286/320) vs. 93% (302/325)	-3.5% (-7.9 tot 1.0) n.s.
Patiënten die reeds virologisch zijn onderdrukt met een baseline regime (therapie ervaren patiënten)			
Studie [ref]	Interventie vs. controle	Respons (virologisch niet langer meer onderdrukt; dwz hiv-1 RNA ≥50 kopieën per ml) na 48 weken	Vershil (95% BI)
GS-US-380-1844 [Molina 2018; ^V]	Switchen naar BIC/FTC/TAF vs Doorgaan met baseline regime (DTG/ABC/3TC of DTG+ABC/3TC)	1,1% (3/282) vs 0,4% (1/281)	0,7% (-1,0 tot 2,8%) n.s.
GS-US-380-1878) [Daar 2018; ^{VI}]	Switchen naar BIC/FTC/TAF vs Doorgaan met baseline regime ABC/3TC of FTC/TDF geboost met DRV of ATV	1,7% (5/290) Vs 1,7% (5/288)	0% (-2,5 tot 2,5%) n.s.

Afkortingen van gebruikte geneesmiddelen:

3TC lamivudine

ABC abacavir

ATV atazanavir

BIC bictegravir

DRV darunavir

DTG dolutegravri

FTC emtricitabine

TAF tenofoviralafenamide

Referenties

- ^I EMA. Londen. SmPC van Biktarvy®, co-formulering van bictegravir, emtricitabine en tenofoviralfenamide. 22/06/2018
- ^{II} EMA. Londen. EPAR van Biktarvy®, co-formulering van bictegravir, emtricitabine en tenofoviralfenamide. 22/06/2018
- ^{III} Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32299-7. Epub 2017 Aug 31. PubMed PMID: 28867497.
- ^{IV} Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32340-1. Epub 2017 Aug 31. PubMed PMID: 28867499.
- ^V Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e357-e365. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30092-4. Epub 2018 Jun 18. Erratum in: *Lancet HIV*. 2018 Jun 22;:. PubMed PMID: 29925489.
- ^{VI} Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e347-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2. Epub 2018 Jun 18. PubMed PMID: 29925490.
- ^{VII} Amerikaanse richtlijn over hiv. Via <https://aidsinfo.nih.gov/news/2044/adult-arv-panel-classifies-bic-taf-ftc-as-recommended-initial-regimen-for-hiv>
- ^{VIII} <https://richtlijn hiv.nvhb.nl/index.php/Inhoud>

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
28 augustus 2018

Onze referentie
2018039261