



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2019015785

Datum 27 juni 2019
Betreft GVS-beoordeling Pifeltro® (doravirine)

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 12 februari jl. (CIBG-19-07666) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product Pifeltro® 100mg filmomhulde tablet kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In de brief vraagt u ook om een toetsing van Delstrigo® 100mg/300mg/245mg filmomhulde tablet. Hoewel beide geneesmiddelen doravirine bevatten, is de samenstelling niet gelijk. Om die reden bespreken we deze twee geneesmiddelen apart. Dit advies gaat alleen over de beoordeling van Pifeltro®.

De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het 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

Pifeltro® bevat per tablet 100 mg doravirine, een nieuw antiretroviraal middel behorend tot de groep van de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers (NNRTI's). Pifeltro®, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse.^{1 2} De dosering van doravirine is eenmaal per dag 1 tablet, samen met de andere antiretrovirale geneesmiddelen.

De aanvrager claimt dat voor de behandeling van volwassenen die met hiv-1 besmet zijn, zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse, doravirine in combinatie met andere antiretrovirale

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

P.K. Cheung
T +31 (0)6 203 416 01

Zaaknummer

2019007434

Onze referentie

2019015785

Uw referentie

CIBG-19-07666

Uw brief van

12 februari 2019

geneesmiddelen therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van darunavir/ritonavir in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. Dat geldt zowel voor naïeve als behandelingservaren patiënten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Behandelrichtlijn bij hiv infectie

De Nederlandse richtlijn van de NVHB (Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren) verwijst voor de medicamenteuze behandeling van hiv-infecties naar de Amerikaanse richtlijn van DHHS (US Department of Health and Human Services).^{3 4} Hierbij heeft de NVHB een aanvulling: indien karakteristieken van de persoon met hiv verschillende eerste keus regimes mogelijk maken, dient mede op de kosten gelet te worden.

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Voor de antiretrovirale therapie bij volwassen patiënten beveelt de DHHS het volgende aan:

- De optimale antiretrovirale behandeling van therapie-naïeve patiënten bestaat in het algemeen uit twee NRTI's in combinatie met een derde actief antiviraal geneesmiddel uit een van deze 3 klassen: een integraseremmer (INSTI), een NNRTI, of een proteaseremmer (PI) met een farmacokinetische versterker (ook wel een booster genoemd).[‡] Hierbij worden specifieke combinaties, allen met een integraseremmer, aanbevolen. In alfabetische volgorde zijn dit:
 - bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine;
 - dolutegravir/abacavir/lamivudine—alleen voor HLA-B*5701 negatieve patiënten;
 - dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine;
 - raltegravir plus tenofovir/emtricitabine.De behandeling geschiedt op geleide van resistentieprofiel en uiteindelijk wordt de keuze voor een combinatie bepaald op basis van patiëntkarakteristieken en regime-specifieke overwegingen. In specifieke situaties, wanneer niet wordt uitgekomen met één van de eerste keus combinaties, kan een alternatieve combinatie worden overwogen. Dit kan ook een combinatie met doravirine zijn.
- Volgens de richtlijn is de antiretrovirale therapie bij voorbehandelde (therapie ervaren) patiënten met hiv sterk individueel gericht. Het basisprincipe van een switch naar een andere combinatiebehandeling is het herstellen of handhaven van een virusonderdrukking zonder toekomstige behandelopties (te veel) in gevaar te brengen. Er is niet een specifieke behandeling die de voorkeur heeft.

Inhoudelijke beoordeling

In bijlage 3 vindt u achtergrondinformatie over de beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van doravirine (Pifeltro®) ten opzichte van de vergelijkende behandelingen. In bijlage 4 zijn de kosten (apothek inkoop prijs) van deze vergelijkingen weergegeven.

[‡] Een overzicht van gebruikte afkortingen is te vinden in bijlage 1. Een indeling van hiv-remmende geneesmiddelen per geneesmiddelgroep is te vinden in bijlage 2.

Belangrijkste uitkomsten van de beoordeling

- Voor de behandeling van therapie-naïeve patiënten met hiv-1 is doravirine onderzocht in 2 klinische studies.^{7 7} In de ene studie is doravirine (Pifeltro®), in aanwezigheid van een achtergrondbehandeling, direct vergeleken met darunavir geboost met ritonavir en in de tweede ondersteunende studie is DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) direct vergeleken met EFV/FTC/TDF (Atripla®). Uit deze 2 RCT's is gebleken dat de effectiviteit van doravirine niet inferieur is aan efavirenz of aan darunavir: ruim 80% van de behandelde patiënten hebben na 48 weken behandelen een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml. In het algemeen lijkt het veiligheidsprofiel van doravirine (met of zonder 3TC/TDF) gunstig. De verdraagzaamheid van doravirine is beter ten opzichte van die van efavirenz, ten opzichte van darunavir geboost met ritonavir is de verdraagzaamheid van doravirine vergelijkbaar of mogelijk iets beter.
- Doravirine is niet direct vergeleken met een eerste keus behandeling voor hiv infectie. De richtlijn raadt specifieke combinaties aan, allen met een integraseremmer. Bij eerdere beoordelingen van integraseremmers (bictegravir en dolutegravir) is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat een combinatiebehandeling met bictegravir of met dolutegravir een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®).^{10 11 11} Volgens de aanvrager is de verwachte positie van doravirine bij behandelnaïeve patiënten erg klein.⁵
- Bij patiënten die reeds virologisch zijn onderdrukt leidt het switchen van de antiretrovirale behandeling naar DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) tot een vergelijkbare respons in vergelijking met het doorgaan met de bestaande behandeling.⁸ Echter, het is niet duidelijk wat het effect van doravirine is bij patiënten die virologisch niet onderdrukt kunnen worden met de bestaande behandeling. Er is geen switch studie beschikbaar die uitgevoerd is met Pifeltro®.
- De combinatie van DOR+FTC/TDF zal per patiënt per jaar €5.380 (Pifeltro® plus tenofovir/emtricitabine generiek) tot €8.224 (Pifeltro® plus Truvada®) kosten. De combinatie darunavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabine (DAR/r+FTC/TDF) kost €4.589 (generieken) tot €8.960 (spécialités) per patiënt per jaar. Bij een maximale inzet van generieke producten voor de combinatie DAR/r+FTC/TDF is de combinatie met DOR+FTC/TDF €791 per patiënt per jaar duurder. Bij een maximale inzet van spécialités van DAR/r+FTC/TDF is de combinatie van Pifeltro® + Truvada® €736 goedkoper. In de praktijk worden zowel spécialités als generieken gebruikt. Gezien de beperkte inzet van doravirine worden de meerkosten neutraal ingeschat.

Samenvattend

Voor de initiële behandeling van volwassenen die met hiv-1 zijn besmet worden specifieke combinaties, allen met een integraseremmer, aanbevolen. Doravirine is een NNRTI en wordt niet als eerste keus behandeling beschouwd.

In vergelijking met een combinatie (darunavir geboost met ritonavir plus FTC/TDF) die ook niet als eerste keus behandeling wordt aangemerkt, heeft doravirine plus FTC/TDF een therapeutische gelijke waarde.

De kosten van de combinatie DOR+FTC/TDF zijn min of meer vergelijkbaar met die van DAR/r+FTC/TDF, afhankelijk van de inzet van generieken. Het Zorginstituut verwacht dat eventuele opname van Pifeltro® in het pakket kostenneutraal zal zijn.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Advies van Zorginstituut Nederland

Pifeltro® (doravirine) kan worden opgenomen in het GVS op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Bijlage 1. **Afkortingenlijst**

Afkorting	Naam
3TC	lamivudine
aip	apothek inkoop prijs
ABC	abacavir
BIC	bictegravir
cART	combination antiretroviral treatment (combinatie antiretrovirale behandeling)
DOR	doravirine
DRV/r	darunavir, geboost met ritonavir
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
FTC	emtricitabine
GVS	geneesmiddelenvergoedingssysteem
hiv-1	humaan immunodeficiëntievirus-1
INSTI	integraseremmer
NNRTI	non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer
NRTI	nucleoside reverse-transcriptaseremmer
PI	proteaseremmer
RCT	gerandomiseerde vergelijkende studie
STR	single tablet regimen
TDF	tenofovir disoproxil fumarate

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Bijlage 2. **Groepen van geneesmiddelen bij de behandeling van hiv-infectie.** Taxe februari 2019.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Geneesmiddelgroep	Stofnaam (merknaam)
Integraseremmers (INSTI's)	dolutegravir (Tivicay®) elvitegravir* raltegravir (Isentress®)
NNRTI's	efavirenz (Efavirenz®, Stocrin®) etravirine (Intelence®) nevirapine (Nevirapine®, Viramune®) rilpivirine (Edurant®) [doravirine#]
NRTI's	abacavir (Ziagen®) didanosine (Videx®) emtricitabine (Emtriva®) lamivudine (Epivir®, Zeffix®, generieken) stavudine (Zerit®) tenofovir (Viread®) zidovudine (Retrovir®)
Proteaseremmers	atazanavir (Reyataz®) darunavir (Prezista®) fosamprenavir (Telzir®) inidinavir (Crixivan®) ritonavir (Norvir®, generieken) saquinavir (Invirase®)
Fusieremmers	enfuvirtide (Fuzeon®)
CCR5-antagonisten	maraviroc (Celsentri®)
Vaste combinatiepreparaten	
<ul style="list-style-type: none"> - abacavir/lamivudine (Kivexa®, generieken) - abacavir/lamivudine/zidovudine (Trizivir®) - bictegravir/emtricitabine/tenofovirafenamide (Biktarvy®) - barunavir/cobicistat (Rezolsta®) - darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide (Symtuza®) - dolutegravir/abacavir/lamivudine (Triumeq®) - dolutegravir/rilpivirine (Juluca®) - emtricitabine/tenofovirafenamide (Descovy®) - emtricitabine/tenofovirafenamide/elvitegravir/cobicistat (Genvoya®) - emtricitabine/tenofovirafenamide/rilpivirine (Odefsey®) - emtricitabine/tenofovirdisoproxil (Truvada®, generieken) - emtricitabine/tenofovirdisoproxil/efavirenz (Atripla®, generieken) - emtricitabine/tenofovirdisoproxil/elvitegravir/cobicistat (Stribild®) - emtricitabine/tenofovirdisoproxil/rilpivirine (Eviplera®) - lamivudine/zidovudine (Combivir®, generieken) - lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 	
<p>NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptaseremmers NRTI: nucleoside reverse transcriptaseremmers * elvitegravir is niet als enkelvoudige preparaat verkrijgbaar, alleen als onderdeel in de vaste combinatiepreparaten Stribild® en Genvoya®. # doravirine (Pifeltro®) en doravirin/tenofovirdisoproxil/lamivudine (Delstrigo®) zijn op dit moment nog niet beschikbaar in Nederland (huidige beoordeling).</p>	

Bijlage 3. **Beoordeling gunstige en ongunstige effecten**

De behandeling van een hiv-1 infectie bestaat uit een combinatie van antivirale middelen uit meerdere groepen met verschillende werkingsmechanismen. Dit betekent dat een op doravirine gebaseerd regime, ook andere antiretrovirale geneesmiddelen moeten worden toegevoegd. In de registratiestudie van Pifeltro® wordt doravirine (DOR) gecombineerd met emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF; gegeven als Truvada®) of abacavir/lamivudine (ABC/3TC; gegeven als Kivexa®).

Gunstige effecten

Voor de onderbouwing van de gunstige effecten van de stof doravirine bij therapie-naïeve volwassen patiënten met hiv-1 infectie heeft de fabrikant gegevens van 2 klinische studies aangeleverd. Beide gerandomiseerde vergelijkende studies (RCT's) hebben een non-inferioriteit opzet (marge: 10%). Naast de primaire fase van 48 weken behandelen zullen beide studies doorgaan naar de extensiefase, tot een totale duur van ongeveer 4 jaar.

Eén RCT is uitgevoerd met Pifeltro® (studie P018), waarbij doravirine direct wordt vergeleken met darunavir geboost met ritonavir (DAR/r).⁶ Als onderdeel van hun antiretrovirale behandeling krijgen alle patiënten ook 2 NRTI's als achtergrondbehandeling, de keuze is Truvada® (FTC/TDF) of Kivexa® (ABC/3TC). In de tweede RCT (studie P021) wordt doravirine in de vaste combinatie als DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) direct vergeleken met Atripla® (EFV/FTC/TDF).⁷ Deze studie is niet uitgevoerd met het geneesmiddel Pifeltro® wat nu ter beoordeling voorligt, maar bestudeert wel de effecten van de stof doravirine bij therapie-naïeve volwassen patiënten met een hiv-1 infectie. De resultaten van deze studie worden gebruikt als secundair bewijs voor de onderbouwing van de effectiviteit.

- De belangrijkste studie voor de registratie van Pifeltro® is de DRIVE-FORWARD studie (P018) van Molina et al.⁶ In deze RCT worden volwassen patiënten met een hiv-1 infectie, die voor het eerst worden behandeld met een antiretrovirale behandeling (therapie-naïeve patiënten), gerandomiseerd en ingedeeld in 2 behandelgroepen. Hierbij is doravirine (DOR; n=385) direct vergeleken met darunavir geboost met ritonavir (DRV/r; n=384; darunavir is een proteaseremmer). Als achtergrondbehandeling krijgen alle patiënten FTC/TDF (Truvada®) of ABC/3TC (Kivexa®). Patiënten gebruiken in totaal 4 tabletten per dag, inclusief de placebotabletten voor de maskering. Na 48 weken bereikte 84% (321/385) van de interventiegroep met doravirine een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml, in de controlegroep met DRV/r is dat bij 80% (306/384) het geval. Het verschil tussen de groepen (3,9%; 95%BI: -1,6 tot 9,4) is statistisch niet significant. In deze studie is non-inferioriteit aangetoond: bij de behandeling van therapie-naïeve patiënten met hiv-1 infectie, als toevoeging aan een achtergrondbehandeling, is doravirine niet inferieur aan de proteaseremmer darunavir geboost met ritonavir.
- In de ondersteunende studie uitgevoerd met Delstrigo® (DRIVE-AHEAD trial van Orkin et al. P021) is doravirine, als onderdeel van de vaste combinatie DOR/3TC/TDF direct vergeleken met EFV/FTC/TDF (Atripla®).⁷ Na 48 weken behandelen bereikte 84,3% (307/364) van de Delstrigo® gebruikers versus 80,8% (294/364) van de Atripla® gebruikers de primaire uitkomstmaat (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml). Het verschil tussen deze 2 groepen (3,5%; 95% BI: -2,0 tot 9,0) is ook statistisch niet significant. In deze studie

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

is aangetoond dat, bij de behandeling van therapie-naïeve patiënten met hiv-1, doravirine als onderdeel van de vaste combinatie DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) niet inferieur is aan de vaste combinatie van EFV/FTC/TDF (Atripla®).

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Een overzicht van de gunstige effecten van doravirine in de klinische studie is hieronder schematisch weergegeven.

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Patiënten die niet eerder zijn behandeld (therapie naïeve patiënten met hiv-1)			
Studie [ref]	Interventie vs. controle	Respons (hiv-1 RNA <50 kopieën per ml) na 48 weken	Vershil (95% BI)
DRIVE-FORWARD, NCT02275780, P018, [Molina 2018; ⁶]	DOR (Pifeltro®) vs. DAR/r Achtergrond behandeling in beide armen: FTC/TDF (Truvada®) of ABC/3TC (Kivexa®)	84% (321/385) 80% (306/384)	3,9% (-1,6 tot 9,4) n.s.
DRIVE-AHEAD, NCT02403674, P021, [Orkin 2018; ⁷]	DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) vs. EFV/FTC/TDF (Atripla®)	84,3% (307/364) 80,8% (294/364)	3,5% (-2,0 tot 9,0) n.s.

- Volgens de EPAR van Pifeltro® is de effectiviteit van doravirine op week 96 consistent met die van week 48.² Het effect op *viral load* (plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml) houdt aan.
- Patiënten die gefaald hebben op de therapie door ontwikkeling van resistentie was heel laag in de doravirine groep (P018 studie; 1/383) en niet gerapporteerd in de groep met DRV/r (0/383). In de P021 studie hebben 6/364 van de doravirine (Delstrigo®) gebruikers en 12/364 in de efavirenz (Atripla®) groep resistentieontwikkeling. Of dit iets hogere getal van gedocumenteerde resistentie mede verklaard kan worden door het verschil in de cytidine-analogen (lamivudine versus emtricitabine) is onduidelijk.
- Het effect van doravirine bij hiv-patiënten die reeds virologisch zijn onderdrukt is niet nader beschreven in het dossier. Tijdens de beoordeling (april 2019) is een nieuwe studie hierover verschenen.⁸ Het gaat om een open-label non-inferioriteitsstudie (marge: 8%) met 670 patiënten die ≥6 maanden virologisch zijn onderdrukt met een combinatie behandeling bestaande uit 2 NRTI's aangevuld met een gebooste PI (atazanavir, darunavir of lopinavir), gebooste elvitegravir, of een NNRTI (efavirenz, nevirapine, of rilpivirine). Na randomiseren werden patiënten ingedeeld in een groep die direct wordt gewicht naar DOR/3TC/TDF (Delstrigo®; n=447; directe switch groep) of de groep die doorgaat met de bestaande behandeling (n=223) en na 24 weken alsnog wordt overgezet naar DOR/3TC/TDF (late switch groep). Na 24 weken behandelen met DOR/3TC/TDF blijven de patiënten virologisch onderdrukt. Het effect is niet inferieur aan het continueren van de bestaande therapie. Het gemeten respons in de studie (93,4% respectievelijk 94,6%) is hoog te noemen. Na 48 weken behandelen met DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) is de responspercentage 90,8% (406/447). Opgemerkt wordt dat op t=48

weken 9,1% (61/670) van de deelnemers de studie voortijdig heeft verlaten.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Therapie ervaren patiënten (≥6 maanden virologisch onderdrukt) met hiv			
Studie [ref]	Interventie vs. controle	Respons (hiv-1 RNA <50 kopieën per ml) op t=24 weken	Verskil (95% BI)
DRIVE-SHIFT trial NCT02397096 [Johnson 2019; 8]	switch naar DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) vs doorgaan met huidige behandeling	93,7% (419/447) 94,6% (211/223)	-0,9 [-4,7 tot 3,0] n.s.

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Ongunstige effecten

Voor de beoordeling van de veiligheid heeft de CHMP van de EMA data bestudeerd van 667 patiënten die tenminste 48 weken zijn blootgesteld aan 100 mg doravirine per dag. De meest voorkomende bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk met doravirine samenhangen waren misselijkheid (6%) en hoofdpijn (5%).^{1 2}

In het algemeen lijkt het veiligheidsprofiel van doravirine (met of zonder 3TC/TDF) gunstig. De verdraagzaamheid van doravirine is beter ten opzichte van die van efavirenz, ten opzichte van darunavir geboost met ritonavir is de verdraagzaamheid van doravirine vergelijkbaar of mogelijk iets beter.

In vergelijking met efavirenz hebben patiënten die behandeld zijn met doravirine minder last van neuropsychiatrische bijwerkingen, een lager risico op huiduitslag en een gunstiger lipidenprofiel. In vergelijking met DRV/r hadden de met doravirine behandelde patiënten een gunstiger lipidenprofiel en minder gastro-intestinale bijwerkingen. Luchtwegsymptomen zoals hoest komen iets vaker voor in de doravirine-groepen, maar zouden ook een willekeurig effect kunnen zijn.²

Bespreking van de gunstige en ongunstige effecten

- Voor de optimale antiretrovirale behandeling van een therapie-naïeve patiënt beveelt de richtlijn aan een combinatiebehandeling met twee NRTI's en een integraseremmer (bictegravir, dolutegravir of raltegravir). De groep met NNRTI's worden niet langer meer aanbevolen als eerste keus behandeling bij therapie-naïeve volwassenen met hiv-1 infectie. Deze groep is nu teruggezet tot een alternatieve optie (geen eerste keus).
- Doravirine is niet onderzocht in een directe vergelijking met een eerste keus integraseremmer. Het effect van doravirine ten opzichte van de eerste keus behandeling moet daarom indirect worden gemaakt.
- Bij eerdere beoordelingen van hiv-remmende geneesmiddelen uit de groep van integraseremmers is het Zorginstituut tot de conclusie gekomen dat een combinatiebehandeling met bictegravir of met dolutegravir een therapeutische meerwaarde t.o.v. heeft efavirenz-emtricitabine-tenofovir (Atripla®). Voor verdere informatie zie onze beoordelingsrapporten over Biktarvy® en over Tivicay®.^{9 10 11}
- Ten opzichte van andere NNRTI's (efavirenz en darunavir) is de effectiviteit van doravirine niet inferieur gebleken in 2 RCT's: ruim 80% van de behandelde patiënten hebben na 48 weken behandelen een plasma hiv-1 RNA <50 kopieën/ml.
- De (internationale) richtlijnen geven aan dat combinatietherapieën met een integraseremmer aanbevolen worden. De integraseremmers bictegravir en

dolutegravir worden in het algemeen goed verdragen, zij hebben ook niet de bijwerkingen (zoals de neuropsychiatrische bijwerkingen) zoals gerapporteerd bij efavirenz.

- Voor patiënten die reeds virologisch zijn onderdrukt leidt het switchen van de antiretrovirale behandeling naar DOR/3TC/TDF (Delstrigo®) tot een vergelijkbare respons in vergelijking met het doorgaan met de bestaande behandeling. In de open-label studie is tussen beide groepen non-inferioriteit aangetoond.⁸
- Doravirine kan pas ingezet worden bij patiënten die met hiv-1 zijn besmet, zonder aanwijzingen uit het verleden of heden voor resistentie tegen de NNRTI-klasse. Dit betekent dat doravirine geen vervanger kan zijn binnen de groep van NNRTI. Het is niet duidelijk wat het effect van doravirine is bij patiënt die virologisch niet onderdrukt kunnen worden met de bestaande behandeling.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Bijlage 4. **Kosten**

De registratiehouder van Pifeltro® was voornemens dit middel aan te melden in de G-standaard van Z-index met een maximale apotheekinkoopprijs (aip) van €540,- voor een verpakking van 30 tabletten (Bron: dossier MSD, januari 2019). In het addendum op het dossier (MSD, 2 mei 2019) geeft de registratiehouder aan de aip aan te passen tot €398,10 voor een verpakking van 30 tabletten.⁵ Bij een dosering van 1 maal per dag 1 tablet bedragen de kosten aan doravirine €13,27 per patiënt per dag exclusief 9% btw en aflevertarief. Per patiënt per jaar (365 dagen) zijn de kosten aan doravirine €4.844.

Omdat de antiretrovirale behandeling altijd uit een combinatie bestaat, dienen ook andere middelen aan doravirine te worden toegevoegd. In de klinische studie wordt aan de behandeling met Pifeltro® een achtergrondbehandeling toegevoegd, de keuze is tussen FTC/TDF (Truvada®) of ABC/3TC (Kivexa®).⁶ Omdat 87% van de patiënten FTC/TDF als achtergrondbehandeling hebben gebruikt, gaan we uit van de combinatie doravirine (Pifeltro®) plus FTC/TDF.

In de klinische studie is ook DOR+FTC/TDF direct vergeleken met darunavir geboost met ritonavir (DAR/r) plus FTC/TDF. Beide zijn geen eerste keuze behandeling, maar een alternatieve optie.

De kosten van deze combinaties met meer dan 1 tablet per dag en eenmaal per dag toegediend, worden hieronder weergegeven. Prijs is de aip (Bron: G-standaard, taxe mei 2019), uitgedrukt in euro's per patiënt per jaar. Behalve de kosten aan geneesmiddelen zijn de overige kosten gelijk.

Combinatie antiretrovirale behandeling (cART)	Producten	Prijs per patiënt per jaar
doravirine + tenofovir/emtricitabine	Pifeltro® + Truvada®	€8.224
doravirine + tenofovir/emtricitabine	Pifeltro® + generiek	€5.380
Darunavir + ritonavir + tenofovir/emtricitabine	Prezista® + Norvir® + Truvada®	€8.960
Darunavir + ritonavir + tenofovir/emtricitabine	Generieken	€4.589

De combinatie van DOR+FTC/TDF zal per patiënt per jaar €5.380 (Pifeltro® plus tenofovir/emtricitabine generiek) tot €8.224 (Pifeltro® plus Truvada®) kosten. De combinatie darunavir/ritonavir + tenofovir/emtricitabine (DAR/r+FTC/TDF) kost €4.589 (generieken) tot €8.960 (spécialités) per patiënt per jaar.

Bij een maximale inzet van generieke producten voor de combinatie DAR/r+FTC/TDF is de combinatie met DOR+FTC/TDF €791 per patiënt per jaar duurder. Bij een maximale inzet van spécialités van DAR/r+FTC/TDF is de combinatie van Pifeltro® + Truvada® €736 goedkoper.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785

Referenties

- ¹ EMA. Samenvatting van de productkenmerken Pifeltro®. Londen. November 2018. Beschikbaar via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pifeltro#product-information-section>
- ² EMA. Public assessment report (EPAR) Pifeltro®. Londen. November 2018. Beschikbaar via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pifeltro>
- ³ Nederlandse Vereniging van Hiv behandelaren. Richtlijn hiv. Geraadpleegd in maart 2019 via <https://richtlijnhiv.nvvhb.nl/index.php/Inhoud>
- ⁴ U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Geraadpleegd in maart 2019 via <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/11/what-to-start>
- ⁵ Dossier Pifeltro® MSD. Aanpassing Budget Impact Analyse, addendum d.d. 2 mei 2019.
- ⁶ Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. (DRIVE-FORWARD Study Group). Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 May;5(5):e211-e220. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30021-3. Epub 2018 Mar 25. PubMed PMID: 29592840.
- ⁷ Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. (DRIVE-AHEAD Study Group). Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1;68(4):535-544. doi: 10.1093/cid/ciy540. PubMed PMID: 30184165; PubMed Central PMCID: PMC6355823.
- ⁸ Johnson M, Kumar P, Molina JM et al; DRIVE-SHIFT Study Group. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Apr 11.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 30985556.
- ⁹ Zorginstituut Nederland. GVS-advies bictegravir/emtricitabine/tenofoviralfenamide (Biktarvy®) bij de behandeling van volwassenen met hiv-1. Diemen 2018. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/08/08/gvs-advies-bictegravir-emtricitabine-tenofoviralfenamide-biktarvy-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-hiv-1>
- ¹⁰ Zorginstituut Nederland. GVS-advies dolutegravir (Tivicay®) bij hiv-1 infectie bij volwassenen en adolescenten. Diemen 2014. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2014/07/31/gvs-advies-dolutegravir-tivicay-bij-hiv-1-infectie-bij-volwassenen-en-adolescenten>
- ¹¹ Zorginstituut Nederland. GVS-advies dolutegravir (Tivicay®) bij de behandeling van hiv-1 – herbeoordeling. Diemen 2017. Beschikbaar via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/06/26/gvs-advies-dolutegravir-tivicay-bij-de-behandeling-van-infectie-met-humaan-immunodeficientie-virus-hiv-1---herbeoordeling>

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Endocrien, Spijsvertering &
Stofwisseling

Datum
27 juni 2019

Onze referentie
2019015785