

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en  
Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
5 december 2005

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2642282

Datum  
6 februari 2006

Ons kenmerk  
PAK/26014814

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/01 tipranavir (Aptivus®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 5 december 2005 heeft u het CVZ verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot tipranavir (Aptivus®) 250 mg zachte capsules. De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 06/01.

Tipranavir is bestemd voor de behandeling van een HIV-infectie in combinatie met andere antiretrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers. Tipranavir is geregistreerd voor gebruik in combinatie met ritonavir (200 mg).

Volgens CFH-rapport 06/01 is de CFH van oordeel dat tipranavir een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers.

Tipranavir komt volgens de huidige regelgeving niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat alle antiretrovirale middelen in principe in aanmerking komen voor opname op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen  
Voorzitter

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/01**

### **tipranavir (Aptivus®)**

Op 6 februari 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

26008689

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl))

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	tipranavir (Aptivus®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Therapeutische waardebeoordeling
2	2.a.4.	Conclusie therapeutische waarde
2	2.a.5.	Kostenconsequentieraming
2	2.a.6.	Eindconclusie
2	2.a.7.	Literatuur
2	3.	Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 december 2005
2. Farmacotherapeutisch rapport Aptivus®

## 1. Inleiding

In de brief van 5 december 2005 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Aptivus®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **2.a. tipranavir (Aptivus®)**

#### **Samenstelling**

Capsule 250 mg.

#### **Indicatie**

Behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers. Tipranavir is geregistreerd voor gebruik in combinatie met ritonavir (200 mg).

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor tipranavir te plaatsen op bijlage 1B van het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS).

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft op 30 maart 2000 aangegeven dat anti-retrovirale geneesmiddelen (HIV-remmers), met name vanwege verschillen in bijwerkingen en resistentiepatronen, niet altijd onderling vervangbaar zijn. Deze middelen komen daarom in principe alle in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Voor een beslissing daarover is een oordeel over de therapeutische waarde gewenst.

#### *2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling*

Tipranavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinaties van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen proteaseremmers. Uit de nog lopende onderzoeken blijkt dat tipranavir+ritonavir een significant betere behandelrespons geeft in vergelijking tot de referentie proteaseremmers. Van de onderzoeken beschreven in het EPAR zijn vooralsnog geen resultaten op de primaire eindpunten bekend.

Tipranavir+ritonavir is alleen geschikt voor de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers. Dit betekent dat tipranavir alleen een plaats heeft indien er geen

andere behandel mogelijkheden met proteaseremmers meer van toepassing zijn. De fabrikant heeft enkele toezeggingen gedaan om waarnemingen met betrekking tot bijwerkingen nader te onderzoeken, zoals bloedingrisico, lipide afwijkingen en huiduitslag. Wel is uit het EPAR bekend dat tipranavir+ritonavir een hoger risico heeft op ernstige levertoxiciteit. De toepasbaarheid van tipranavir is grotendeels vergelijkbaar met die van de overige proteaseremmers. Het interactieprofiel van tipranavir lijkt overeen te komen met de proteaseremmers die een uitgebreid interactiepatroon hebben. De fabrikant heeft aangegeven het interactieprofiel beter in kaart te zullen brengen. Het gebruiksgemak van tipranavir+ritonavir is vergelijkbaar met dat van de overige proteaseremmers.

#### *2.a.4. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers heeft tipranavir+ritonavir een meerwaarde.

#### *2.a.5. Kostenconsequentieraming*

#### **Raming individuele kosten**

Het aantal HIV-patiënten in Nederland bedraagt 9732. Hiervan wordt 7747 behandeld met antiretrovirale therapie. Tipranavir wordt gezien als aanvulling binnen bestaande HAART combinaties. De fabrikant gaat uit van een substitutie van 30% binnen de patiëntenpopulatie die voor tipranavir in aanmerking komt en uit de berekeningen komen meerkosten naar voren van € 905.000 (eerste jaar), € 1.470.000 (tweede jaar) en € 2.070.000 (derde jaar).

#### **Omvang gebruik**

Het is nog niet goed te voorspellen wat de omvang van het gebruik van tipranavir zal zijn omdat het als een laatste therapeutische optie binnen de groep van de proteaseremmers wordt gezien.

#### *2.a.6. Eindconclusie*

Tipranavir+ritonavir komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Het middel heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

#### *2.a.7. Literatuur*

Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Stichting HIV monitoring, 2004.

### **3. Conclusie**

Tipranavir, in combinatie met ritonavir, is niet onderling vervangbaar met andere anti-retrovirale middelen. Aptivus® heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport tipranavir (Aptivus®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel tipranavir (Aptivus). Tipranavir is geregistreerd voor gebruik in combinatie met ritonavir. De losse combinatie zal worden weergegeven als tipranavir+ritonavir. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is tipranavir+ritonavir vergeleken met de overige proteaseremmers. Tipranavir+ritonavir is geregistreerd volgens een versnelde registratieprocedure. De Commissie is bij haar beoordeling vooral uitgegaan van het EPAR. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

#### **Conclusies**

Tipranavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinaties van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen meerdere proteaseremmers. Uit de nog lopende onderzoeken blijkt dat tipranavir+ritonavir een significant betere behandelrespons geeft in vergelijking tot de referentie proteaseremmers. Van de onderzoeken beschreven in het EPAR zijn voorsnog geen resultaten op de primaire eindpunten bekend. Tipranavir+ritonavir is alleen geschikt voor de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers. Dit betekent dat tipranavir alleen een plaats heeft indien er geen andere behandelmogelijkheden met proteaseremmers meer van toepassing zijn. De fabrikant heeft enkele toezeggingen gedaan om waarnemingen met betrekking tot bijwerkingen nader te onderzoeken, zoals bloedingsrisico, lipide afwijkingen en huiduitslag. Wel is uit het EPAR bekend dat tipranavir+ritonavir een hoger risico heeft op ernstige levertoxiciteit. Er zijn geen gegevens bekend over de kwaliteit van leven. De toepasbaarheid van tipranavir is grotendeels vergelijkbaar met die van de overige proteaseremmers. Bij kinderen komt tipranavir vanwege het ontbreken van gegevens niet in aanmerking in tegenstelling tot enkele andere proteaseremmers. Het interactieprofiel van tipranavir lijkt overeen te komen met de proteaseremmers die een uitgebreid interactiepatroon hebben. De fabrikant heeft aangegeven het interactieprofiel beter in kaart te zullen brengen. Het gebruiksgemak van tipranavir+ritonavir is vergelijkbaar met dat van de overige proteaseremmers.

#### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen heeft tipranavir+ritonavir bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers een meerwaarde.

### 2. Inleiding

#### **Tipranavir+ritonavir**

<b>Geneesmiddel</b>	Tipranavir
<b>Samenstelling</b>	Capsule 250 mg
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld

	zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers.
<b>Dosering</b>	500 mg tipranavir + 200 mg ritonavir (losse combinatie) tweemaal per dag.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Antiviraal middel behorend tot de proteaseremmers.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijl. 1)

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Antiretrovirale middelen dienen alleen te worden voorgeschreven door AIDS-behandelaren en alleen in combinaties. De Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB) stelt regelmatig richtlijnen op voor de HIV behandeling. De combinatie van middelen dient te worden gewijzigd wanneer sprake is van ernstige bijwerkingen of van falen van de therapie. (Als criterium wordt vaak een behandelingsduur van drie tot zes maanden aangehouden.) Bij falen van de therapie dient eerst de therapietrouw te worden gecontroleerd alvorens onderzoek naar resistentieontwikkeling wordt ingezet. In de richtlijn van de NVAB heeft de resistentiebepaling een duidelijke plaats gekregen bij de behandeling van HIV-geïnfecteerden. Het aanpassen van de antiretrovirale therapie op basis van de uitslag van de resistentiebepaling draagt in belangrijke mate bij aan het succes van de behandeling.

Combinatietherapie met meerdere antiretrovirale middelen is nodig om op langere termijn kans op succes te hebben (zgn. HAART). Op dit moment is in de praktijk een combinatie van twee NRTI's en één proteaseremmer of een combinatie van twee NRTI's en één NNRTI de gebruikelijke therapie.

De werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van de surrogaatparameters *virale load* en het CD4 cellen aantal. Klinische eindpunten zijn o.a. afname van het optreden van opportunistische infecties en een verlenging van de overlevingstijd. Het lijkt er op dat de resultaten (vermindering van de *virale load*) met een triple therapie aanmerkelijk beter zijn en langer aanhouden bij niet eerder behandelde patiënten dan bij patiënten die al eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen.

Volgens de NVAB genieten bij patiënten die nog niet eerder antiretrovirale therapie hebben gehad triple combinaties met 2 NRTI's (zidovudine en lamivudine; abacavir en lamivudine; tenofovir en lamivudine) plus een NNRTI (efavirenz of nevirapine) of een proteaseremmer (lopinavir/ritonavir of nelfinavir) de voorkeur. Bij patiënten die al eerder antiretrovirale middelen hebben gekregen wordt de keuze voornamelijk bepaald door de gevoeligheid van het virus. Met genotypering van het virus kunnen de mutaties die de gevoeligheid van het virus voor de verschillende antiretrovirale middelen bepalen, worden vastgesteld. Vervolgens kan dan een zo effectief mogelijke nieuwe combinatie van middelen worden samengesteld. Andere factoren die bij de uiteindelijke keuze van geneesmiddelen meespelen zijn bijvoorbeeld toedieningsgemak (waardoor mogelijk betere therapietrouw), bijwerkingen en co-medicatie.<sup>1</sup>



### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Tipranavir is een proteaseremmer en is geregistreerd voor gebruik in combinatie met ritonavir. Vergelijking met de andere proteaseremmers, zoals amprenavir, atazanavir+ritonavir (losse combinatie), indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, en lopinavir/ritonavir (vaste combinatie) komt als eerste in aanmerking. Nelfinavir is geregistreerd bij een HIV-1-infectie met gevorderde of progressieve immunodeficiëntie. Amprenavir is geregistreerd bij met proteaseremmer voorbehandelde HIV-1 infectie. Atazanavir+ritonavir is geregistreerd bij een HIV infectie die eerder is behandeld met antiretrovirale middelen. De overige proteaseremmers zijn geregistreerd bij de initiële behandeling van een HIV-infectie.

Tipranavir+ritonavir is geregistreerd bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line en Cochrane op 06-12-2005. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: aptivus en tipranavir. Dit heeft geen aanvullende resultaten opgeleverd.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van tipranavir+ritonavir is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid wordt beoordeeld aan de hand van de surrogaatparameters *virale load* (plasma HIV RNA-spiegels) en het CD4 cellen aantal.

In de nieuwe richtlijn van de CBO staat dat er in toenemende mate aanwijzingen zijn dat vooral het CD4 cellen aantal bij aanvang van de behandeling bepalend is voor het succes van de behandeling in vergelijking tot de hoogte van de virale load. De kans op progressie van de HIV-infectie (ontstaan van opportunistische infecties en sterfte) blijkt sterk gerelateerd te zijn aan het CD4 cellen aantal gemeten vóór de behandeling. De virale load blijkt alleen maar van prognostisch belang te zijn bij een hoge load (> 100.000 kopieën/ml). In de richtlijn staat verder gemeld dat de progressie van de HIV-infectie groter wordt naarmate het CD4 cellen aantal lager is en dat een CD4 cellen aantal van 200 cellen/m<sup>3</sup> een kritische grens is die patiënten moeten bereiken.<sup>2</sup>

*Toepassingsgebied: patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers.*

Het Epar beschrijft twee (RESIST 1 en RESIST 2) nog lopende open, gerandomiseerde, multicenter onderzoeken van tipranavir+ritonavir vergeleken met een proteaseremmer+ritonavir bij patiënten die eerder met combinaties van antiretrovirale middelen zijn behandeld.

De geïncludeerde patiënten bestonden uit voorbehandelde HIV-1 geïnfecteerde volwassenen. Alle patiënten hadden tenminste twee proteaseremmer-bevattende antiretrovirale behandelingen ontvangen en reageerden niet op een proteaseremmer bevattende behandeling op het moment van inclusie. Tenminste één primaire protease genmutatie en niet meer dan twee mutaties in codons moesten aanwezig zijn bij de start van de behandeling. De onderzoekers vergeleken tipranavir+ritonavir met lopinavir/ritonavir, amprenavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir of indinavir+ritonavir toegevoegd aan een achtergrond schema. De keuze voor de proteaseremmer in de vergelijkende groep gebeurde op basis van genotypische resistentiebepalingen en het behandelingsverleden van de patiënt.

Na 8 weken behandeling mochten patiënten die de vergelijkende behandeling kregen en voldeden aan de gedefinieerde grenzen van virologisch falen stoppen met de behandeling en overgaan naar tipranavir+ritonavir in een apart vervolgonderzoek.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een respons op week 48 en de tijd tot falen van de therapie gedurende 48 weken onderzoek. De respons was gedefinieerd als patiënten met een bevestigde  $1 \log_{10}$  RNA reductie ten opzichte van het uitgangsniveau en zonder aanwijzingen voor het falen van de behandeling.

Secundaire eindpunten waren: het percentage patiënten op week 24 van de behandeling met een behandelrespons; verandering van het aantal CD4 en CD8 cellen ten opzichte van de beginwaarden. In het EPAR staan alleen resultaten beschreven van de secundaire eindpunten.

Uit de uitgangswaarden blijkt dat de geïncludeerde patiënten zich in een vergevorderd stadium van de aandoening bevonden. Het CD4 cellen aantal was voordat de behandeling startte bij 67% in RESIST-1 en 52% in RESIST-2  $< 200/\text{mm}^3$  en de virale load bij respectievelijk 40% en 23%  $> 100.000$  kopieën/ml met uitschieters van ongeveer 6 milj. kopieën/ml (RESIST-2).

*Tabel 1. RESIST 1 en RESIST 2*

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Uitkomsten op secundaire eindpunten	p-waarde
Gepoolde uitkomsten van RESIST-1 en RESIST-2, 24 weken	Tipranavir+ritonavir vs overige proteaseremmers +ritonavir	1159	Behandelrespons op week 24 (tipranavir+ritonavir vs overige proteaseremmers+ritonavir):	
			41.2% versus 18.9% (alle gerandomiseerde patiënten)	P<0.0001
			44.7% vs. 22.5% (per protocol analyse)	P<0.0001

Na 24 weken behandelen (gepoolde uitkomsten) was het percentage patiënten met HIV-1 RNA  $< 400$  kopieën/ml in de tipranavirgroep 34% tegen 16% in de referentiegroep. Het

percentage patiënten met HIV-1 RNA < 50 Kopieën/ml was 23% in de tipranavirgroep en 9% in de referentiegroep.

Onder alle gerandomiseerde patiënten (gepoolde uitkomsten) was de mediane verandering in CD4 cellen op het laatste meetpunt tot en met week 24 +34 cellen/mm<sup>3</sup> voor patiënten in de tipranavirgroep en +4 cellen/mm<sup>3</sup> voor patiënten in de referentiegroep.

In RESIST-1 is 45% van de patiënten vroegtijdig gestopt met de behandeling in de groep die een vergelijkende behandeling kreeg. In de tipranavir groep was dit percentage 15.4%. De reden hiervoor is geen initiële virologische respons of virologisch falen. In RESIST-2 zijn soortgelijke percentages waargenomen. In RESIST-2 zijn na 24 weken van ongeveer 60% van de gerandomiseerde populatie resultaten bekend.

In RESIST-1 kreeg 36.1% en in RESIST-2 11.5% van de patiënten enfuvirtide toegevoegd. In de beide groepen was het percentage patiënten, dat gelijktijdig enfuvirtide kregen iets hoger in de tipranavir groep. Afwijkingen van het protocol vond in de beide onderzoeken plaats bij 40% van de patiënten.

De RESIST-data laten zien dat tipranavir+ritonavir een betere behandelrespons geeft na 24 weken wanneer de achtergrond combinatie genotypisch beschikbare antiretrovirale middelen bevat.<sup>3</sup>

#### Conclusie:

Tipranavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinatie van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen proteaseremmers. Uit de nog lopende onderzoeken blijkt dat tipranavir+ritonavir een significant betere behandelrespons geeft in vergelijking tot de referentie proteaseremmers. Van de onderzoeken beschreven in het EPAR zijn voorsnog geen resultaten op de primaire eindpunten bekend. Tipranavir+ritonavir is alleen geschikt voor de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers. Dit betekent dat tipranavir ook alleen een plaats heeft indien er geen andere behandel mogelijkheden met proteaseremmers meer van toepassing zijn.

#### **4.b. Effectiviteit**

Over de effectiviteit van tipranavir+ritonavir is niets bekend.

#### **4.c. Bijwerkingen**

Het bijwerkingenprofiel van tipranavir+ritonavir komt grotendeels overeen met dat van de proteaseremmers.

In de RESIST onderzoeken lijkt tipranavir een verhoogd risico op bloedingen te hebben. De betekenis van deze waarneming is echter nog niet helemaal duidelijk en wordt nog nader onderzocht.

Tijdens het gebruik van tipranavir+ritonavir is ernstige levertoxiciteit gerapporteerd. De levertoxiciteit heeft een relatie met de dosering. Dit is ook een limiterende factor geweest in de dosis respons onderzoeken. In de 1B tekst wordt uitgebreid aandacht besteed aan de

eventuele levertoxiciteit van tipranavir+ritonavir. Aanbevolen wordt voor het starten van de behandeling en tijdens de behandeling met tipranavir+ritonavir de leverfunctie nauwkeurig te controleren. Bij de overige proteaseremmers wordt ook voorzichtigheid aanbevolen bij leverfunctiestoornissen. Gezien de maatregelen die bij tipranavir+ritonavir worden aanbevolen kan worden gesteld dat de levertoxiciteit bij tipranavir een grotere zorg is in vergelijking tot de overige proteaseremmers.

Er is een hoge frequentie van huiduitslag waargenomen bij tipranavir+ritonavir gebruik. Na de registratie zal ook aan deze waarneming aandacht worden besteed. Huiduitslag is een bijwerking die ook is waargenomen bij de proteaseremmers lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir.

Conclusie:

Gegevens over het bijwerkingenprofiel zijn vooral afkomstig uit het EPAR en de registratietekst. In het EPAR worden de resultaten weergegeven van tussentijdse gegevens van nog lopende onderzoeken. Door de fabrikant worden enkele toezeggingen gedaan om waarnemingen met betrekking tot bijwerkingen nader te onderzoeken, zoals bloedingrisico, lipidenafwijkingen en huiduitslag. Uit het EPAR is bekend dat tipranavir+ritonavir een hoger risico heeft op ernstige levertoxiciteit.

#### **4.d. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen gegevens gepubliceerd over de kwaliteit van leven.

#### **4.e. Ervaring**

Tipranavir is geregistreerd op grond van een versnelde registratieprocedure. De ervaring met tipranavir is beperkt.

Conclusie:

De ervaring met tipranavir is beperkt.

#### **4.f. Toepasbaarheid**

Tipranavir is een substraat, een inductor en een inhibitor van cytochroom CYP3A4. Gecombineerde toediening met ritonavir resulteert in een netto remming van p450 CYP3A4. Daarnaast is tipranavir+ritonavir een remmer van CYP 2D6. Ook is tipranavir een P-glycoproteïne(Pgp)-substraat, een zwakke Pgp-remmer en een krachtige Pgp-inductor. Tipranavir heeft hierdoor een complex interactiepatroon. Daarnaast is een aantal gegevens omtrent het interactiepatroon nog niet helemaal in kaart gebracht. In de 1B-tekst worden ook theoretische interacties vermeld waarvan de klinische relevantie nog niet bekend is. De fabrikant heeft aangegeven het interactieprofiel beter in kaart te zullen brengen.

Met betrekking tot contra-indicaties en gebruik tijdens de zwangerschap kan worden gesteld dat deze overeenkomen met de overige proteaseremmers.

Tipranavir is niet onderzocht bij kinderen (<18 jaar) en ouderen (>65 jaar). Van de overige proteaseremmers kunnen amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir en ritonavir wel worden toegepast bij kinderen.

Conclusie:

De toepasbaarheid van tipranavir is grotendeels vergelijkbaar met de overige proteaseremmers. Bij kinderen komt tipranavir vanwege het ontbreken van gegevens niet in aanmerking in tegenstelling tot enkele andere proteaseremmers. Het interactieprofiel van tipranavir lijkt overeen te komen met de proteaseremmers die een uitgebreid interactiepatroon hebben. De fabrikant heeft echter ook aangegeven het interactieprofiel beter in kaart te zullen brengen.

#### 4.g. Gebruiksgemak

De proteaseremmers amprenavir, lopinavir/ritonavir en ritonavir worden tweemaal per dag toegediend. Indinavir, nelfinavir en saquinavir worden driemaal per dag toegediend. Atazanavir+ritonavir dient eenmaal per dag te worden toegediend. Tipranavir+ritonavir wordt tweemaal per dag toegediend. Een succesvolle HAART therapie wordt mede bepaald door een goede therapietrouw. Bij de therapietrouw spelen meerdere factoren een rol. Een van die factoren is de innamefrequentie van geneesmiddelen en het aantal in te nemen tabletten/capsules per dag. Een lagere doseringsfrequentie en een afname van het aantal in te nemen tabletten/capsules per dag kan een gunstig effect hebben op de therapietrouw. Gegevens hierover ontbreken echter.

Conclusie:

Tipranavir+ritonavir heeft een doseringsfrequentie die vergelijkbaar is met de overige proteaseremmers. Het nadeel is dat er tegelijkertijd 2 verschillende preparaten ingenomen dienen te worden.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Tabel 4. <Apotheekinkoopprijs (ex. btw) taxe november2005>

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Amprenavir capsule 150 mg	2400 mg	€ 462,55
Atazanavir+ritonavir capsule 150 mg+ capsule 100 mg	300 mg + 100 mg	€ 456,10 + €35
Indinavir capsule 200/400 mg	2400 mg	€ 273,51
Lopinavir/ritonavir capsule 133,3/33,3 mg	6 capsules	€ 440,26
Nelfinavir tablet 250 mg	2250 mg	€ 326,74
Ritonavir capsule 100 mg	1200 mg	€ 390,72

Saquinavir capsule 200 mg	1800 mg	€ 261,18
Tipranavir+ritonavir	1000 mg + 400 mg	€ 774.30 + €140

De kosten van tipranavir+ritonavir zijn hoger dan die van de overige proteaseremmers.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van tipranavir

### 6.a. Claim van de fabrikant

Op basis van de huidige klinische data kan volgens de fabrikant geconcludeerd worden dat tipranavir geschikt is voor de toepassing bij patiënten waarbij resistentie is opgetreden tegen één of meerdere thans beschikbare proteaseremmers.

Ook bij patiënten voor wie geen volledig werkzame combinatie behandeling meer samengesteld kan worden vindt de fabrikant tipranavir een denkbare behandeloptie, die bijdraagt aan de verlaging van de virale load.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van een HIV-1 infectie in combinatie met andere anti-retrovirale middelen bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers heeft tipranavir+ritonavir een meerwaarde.

## 7. CFH-advies

De keuze van de verschillende preparaten is afhankelijk van diverse aspecten (zie [keuze](#)). Bij de behandeling van een HIV-infectie komt triple therapie, bestaande uit twee nucleoside analoga en een proteaseremmer of een non-nucleoside reverse transcriptaseremmer, als eerste in aanmerking. Afgaand op de 'virale load' en het aantal CD4-cellen worden met dergelijke combinaties de beste resultaten behaald.

Tipranavir is geregistreerd volgens de versnelde registratieprocedure. Er zijn zeer beperkte onderzoeksgegevens over tipranavir in combinatie met ritonavir. Tipranavir+ritonavir komt pas in aanmerking als er geen andere behandel mogelijkheden met proteaseremmers meer van toepassing zijn.

## 8. Literatuur

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 30 januari 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13D10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

<sup>1</sup> Loenen AC van, Boer JE de, et al. Farmacotherapeutisch Kompas 2005, College voor zorgverzekeringen, Diemen.

<sup>2</sup> CBO Richtlijn antiretrovirale behandeling. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden, 2005. ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl))

<sup>3</sup> EPAR Aptivus. EMEA-CPMP /2005, EMEA, London, UK