

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

Uw brief van
7 maart 2007

Uw kenmerk
Farmatec/P 2755046

Datum
10 april 2007

Ons kenmerk
PAK/27023900

Behandeld door
J.P. Verduijn

Doorkiesnummer
(020) 797 87 69

Onderwerp
CFH-rapport 07/15 darunavir (Prezista®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 maart 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot darunavir (Prezista®) 300 mg filmomhulde tabletten. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/15.

Darunavir is bestemd voor de behandeling van Hiv-infectie bij sterk voorbehandelde volwassen patiënten bij wie meer dan één antiretrovirale behandeling met een proteaseremmer heeft gefaald. Darunavir is geregistreerd voor gebruik in combinatie met ritonavir (100 mg) en andere antiretrovirale middelen.

Volgens CFH-rapport 07/15 is de CFH van oordeel dat darunavir (in combinatie met ritonavir) een therapeutische meerwaarde heeft bij patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn en resistentie hebben tegen meerdere proteaseremmers.

Darunavir 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,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

Rapport

CFH-rapport 07/15 darunavir (Prezista®)

Op 10 april 2007 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

27017127

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	darunavir (prezista®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Therapeutische waardebepaling
2	2.a.4.	Conclusie therapeutische waarde
2	2.a.5.	Kostenconsequentieraming
2	2.a.6.	Eindconclusie
2	2.a.7.	literatuur
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 7 maart 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Prezista®

**Samenstelling
Geregistreerde
indicatie**

1. Inleiding

In de brief van 7 maart 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Prezista®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. darunavir (prezista®)

Darunavir (als ethanolaat), tablet 300 mg.

In combinatie met 100 mg ritonavir en andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 infectie bij sterk voorbehandelde volwassen patiënten bij wie meer dan één antiretrovirale behandeling met een proteaseremmer heeft gefaald.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor darunavir 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. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage hierbij is gevoegd.

2.a.3. Therapeutische waardebeoordeling

Darunavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinaties van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen een aantal proteaseremmers.

Bij deze populatie geeft darunavir+ritonavir een significant beter behandelrespons dan de referentie proteaseremmers. Het bijwerkingenprofiel van darunavir+ritonavir lijkt op dat van de overige proteaseremmers. De ervaring met darunavir+ritonavir is echter beperkt.

In grote lijnen is de toepasbaarheid van darunavir vergelijkbaar met die van de overige proteaseremmers. In verband met het ontbreken van gegevens kan darunavir in tegenstelling tot enkele andere proteaseremmers niet worden

gebruikt bij kinderen.
Het gebruiksgemak van darunavir+ritonavir is vergelijkbaar met dat van de meeste andere 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 darunavir (in combinatie met ritonavir) een meerwaarde.

2.a.5. Kostenconsequentieraming

Omvang populatie

Over het jaar 2006 bedroeg het aantal hiv-patiënten in Nederland 12.059.¹ Hiervan kregen 8.292 patiënten HAART* (= ca. 70%).

Gezien de verschillen tussen de jaren 2005 en 2006 wordt aangenomen dat er jaarlijks ongeveer 1.205 nieuwe patiënten bijkomen. De verwachte aantallen patiënten die HAART zullen krijgen bedragen dan 9.285 (2007), 10.128 (2008) en 10.972 (2009). Op grond van gegevens van Stichting HIV Monitoring wordt geschat dat jaarlijks 21% van de patiënten met HAART een aanpassing van de medicatie krijgt. De fabrikant verwacht op grond hiervan dat 975 (2007), 744 (2008) en 576 (2009) patiënten binnen de indicatie van darunavir zullen vallen. Hiervan gebruikt circa 85% proteaseremmers.¹ De uiteindelijk geschatte aantallen patiënten die darunavir (in combinatie met ritonavir) zullen gaan gebruiken is 174 (2007), 342 (2008) en 548 (2009). Hierbij is rekening gehouden met substitutiepercentages van 15% (2007), 40% (2008) en 70% (2009) en met instroom van patiënten vanuit het 'early access program' en met aantallen patiënten die weer stoppen met darunavir.

Raming kosten

De kosten per maand per patiënt zijn van darunavir € 716,15 en in combinatie met ritonavir € 786,15.²

Darunavir is goedkoper dan tipranavir en duurder dan de overige proteaseremmers.² Met als referentie de gemiddelde kosten van de meest voorgeschreven proteaseremmers zullen bij gebruik van darunavir meerkosten optreden die geschat worden op € 1.187,81 per patiënt per jaar. Doorberekend worden de meerkosten voor 2007 € 206.679, voor 2008 € 406.230 en voor 2009 € 650.919.

*HAART = "highly active anti retrovir therapy"

2.a.6. Eindconclusie

Darunavir (in combinatie met ritonavir) komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

Het geneesmiddel heeft een therapeutische meerwaarde. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

2.a.7. literatuur

¹Monitoring of human immunodeficiency virus (HIV) infection in the Netherlands. Stichting HIV monitoring, 2006.

²Farmacotherapeutisch rapport darunavir (Prezista®), 2007

3. Conclusie

Darunavir, in combinatie met ritonavir, is niet onderling vervangbaar met andere anti-retrovirale geneesmiddelen. Prezista® 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 darunavir (Prezista®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel darunavir (Prezista®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de overige proteaseremmers. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Darunavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinaties van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen een aantal proteaseremmers.

Bij deze populatie geeft darunavir+ritonavir een significant beter behandelrespons dan de referentie proteaseremmers.

Het bijwerkingenprofiel van darunavir+ritonavir lijkt op dat van de overige proteaseremmers. De ervaring met darunavir+ritonavir is echter beperkt.

In grote lijnen is de toepasbaarheid van darunavir vergelijkbaar met die van de overige proteaseremmers. In verband met het ontbreken van gegevens kan darunavir in tegenstelling tot enkele andere proteaseremmers niet worden gebruikt bij kinderen.

Het gebruiksgemak van darunavir+ritonavir is vergelijkbaar met dat van de meeste andere proteaseremmers.

Eindconclusie 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 darunavir (in combinatie met ritonavir) een meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Prezista.
Samenstelling	Darunavir (als ethanolaat), tablet 300 mg.
Geregistreerde indicatie	In combinatie met 100 mg ritonavir en andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1 infectie bij sterk voorbehandelde volwassen patiënten bij wie meer dan één antiretrovirale behandeling met een proteaseremmer heeft gefaald.
Dosering	Darunavir 600 mg, tweemaal daags, in te nemen samen met 100 mg ritonavir, tweemaal daags, en met voedsel.
Werkingsmechanisme	Darunavir is een remmer van het hiv-1-protease en verhindert daarmee de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels.
Bijzonderheden	Ritonavir doet via remming van het CYP3A4 de plasmaspiegel van darunavir aanzienlijk stijgen; bij gelijktijdige inname van darunavir en ritonavir is de biologische beschikbaarheid van darunavir 82% (versus 37% bij inname zonder ritonavir). Gelijktijdig ingenomen is er dan ook sprake van een synergistische antivirale activiteit. Darunavir is in combinatie met ritonavir geregistreerd onder speciale condities (centrale registratieprocedure). Er moeten nog diverse onderzoeksgegevens aan de beoordelingsautoriteiten worden overlegd.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Het humane immunodeficiëntievirus (hiv) veroorzaakt de ziekte AIDS ('acquired immune deficiency syndrome') en behoort tot de groep van retrovirussen. Deze virussen zijn in staat van het eigen genetisch materiaal kopieën te maken die vervolgens worden geïncorporeerd in het DNA van de menselijke cel.^{1,2} Hierdoor kan hiv jarenlang voor de lichaamsafweer verborgen blijven. Het virus gebruikt de CD4+ T-lymfocyten (CD4 cellen) om zich te vermenigvuldigen, waarbij de lymfocyten uiteindelijk verloren gaan. Dit verlies aan T-lymfocyten kan uiteindelijk resulteren in AIDS, een ziekte die vooral gekenmerkt wordt door een opeenvolging van opportunistische infecties en kwaadaardige tumoren. In de westerse wereld komt met name het hiv-1 type virus voor.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Op dit moment zijn voor de behandeling van een hiv-infectie beschikbaar: nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's), non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's), proteaseremmers en fusieremmers.

In de herziene versie van november 2006 wordt in de Richtlijn antiretrovirale behandeling gesteld dat combinatietherapie met meerdere antiretrovirale middelen nodig is om op langere termijn kans op succes te hebben.⁴ Hierbij is in verband met de therapietrouw van belang te kiezen voor antiretrovirale geneesmiddelen die één- tot tweemaal daags dienen te worden ingenomen. Volgens de richtlijn genieten bij patiënten die nog niet eerder antiretrovirale therapie hebben gehad triple combinaties met 2 NRTI's (zidovudine en lamivudine/emtricitabine; zidovudine en didanosine; abacavir en lamivudine/emtricitabine; tenofovir en lamivudine/emtricitabine; didanosine en lamivudine/emtricitabine) plus een NNRTI (efavirenz of nevirapine) of een proteaseremmer (amprenavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir: alle in combinatie met 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 naast het hierboven vermelde toedieningsgemak (waardoor mogelijk betere therapietrouw) bijvoorbeeld bijwerkingen en co-medicatie.¹

Vergelijking van darunavir+ritonavir (losse combinatie) met de andere proteaseremmers gecombineerd met ritonavir komt als eerste in aanmerking.

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, Embase en Cochrane op 7 maart 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: darunavir. Er is één klinisch onderzoek gepubliceerd, een gerandomiseerd, enkelblind fase IIb-onderzoek bij al eerder behandelde patiënten (POWER 1, resultaten 24 weken).³ Een qua opzet vergelijkbaar onderzoek is voor publicatie aangeboden (POWER 2, resultaten 24 weken).⁵ Resultaten van een vervolgonderzoek van POWER 1 en 2 (48 weken) zal nog voor publicatie worden aangeboden, maar er is wel een concept-publicatie in het dossier gevoegd.⁶ Een fase 3 onderzoek bij al eerder behandelde patiënten waarbij darunavir+ritonavir wordt vergeleken met lopinavir+ritonavir is nog niet afgerond. In dit rapport zullen de gegevens uit de publicatie en de concept-publicatie worden gebruikt evenals de resultaten van het (open) vervolgonderzoek van POWER 1 en 2. Verder zullen waar nodig gegevens uit de EPAR worden gebruikt.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van darunavir 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 richtlijn van het CBO staat vermeld 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 vermeld 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/mm³ een kritische grens is die patiënten moeten bereiken.⁴

In het POWER 1 onderzoek werden 318 patiënten gerandomiseerd.³ De belangrijkste *inclusiecriteria* waren eerder gebruik van tenminste twee NRTI's gedurende tenminste 3 maanden, tenminste één NNRTI in een onvoldoende effectieve combinatietherapie en tenminste één proteaseremmer gedurende 3 maanden; verder plasma hiv RNA > 1000 kopieën/ml en tenminste één proteasemutatie. Belangrijkste *exclusiecriteria* waren actieve ziekte tengevolge van AIDS, actieve leverziekte of leverfunctiestoornissen en acute hepatitis A. De *interventie* bestond uit een geoptimaliseerde therapie (bepaald voorafgaand aan de randomisering) met tenminste 2 NRTI's met of zonder de fusieremmer enfuvirtide. Gebruik van NNRTI's was niet toegestaan. Naast de geoptimaliseerde therapie gebruikten de patiënten 1-2 proteaseremmer(s)+ritonavir of darunavir+ritonavir, waarbij er afhankelijk van de dosering 4 onderzoeksarmen waren van darunavir. De *analyse* was op basis van 'intention to treat' voor het primaire eindpunt en 'intention to treat' met 'last observation carried forward' voor secundaire eindpunten. Vooraf was gestratificeerd naar 'viral load', gebruik van enfuvirtide, en het aantal proteasemutaties. De resultaten staan vermeld in tabel 1.

De onderzoeksopzet van POWER 2 was in grote lijnen vergelijkbaar met die van POWER 1. Er werden 278 patiënten gerandomiseerd. In tegenstelling tot POWER 1 waren ook de comorbiditeiten hepatitis B en C exclusiecriteria. De baselinewaarden van het mediane aantal CD4 cellen per microliter, het plasma hiv RNA > 20.000 kopieën/ml en ≥ 3 proteasemutaties waren minder gunstig in POWER 2 dan in POWER 1. De resultaten staan eveneens vermeld in tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van fase IIb onderzoeken

Studie, duur	Interventie geoptimaliseerde therapie met	N	% patiënten met een reductie 'viral load' van $\geq 1,0 \log_{10}$ kopieën/ml tov baseline* (primair eindpunt)	p-waarde tov 1-2 protease- remmers +ritonavir
Katlama et al. ³ , 24 weken	- 1-2 proteaseremmer(s)+ritonavir	63	25	
	- darunavir+ritonavir:	255		
	400/100 mg 1 x/dag	64	70	< 0,001
	800/100 mg 1 x/dag	63	72	< 0,001
	400/100 mg 2 x/dag	63	69	< 0,001
	600/100 mg 2 x/dag	65	77	< 0,001
Haubrich et al. ⁵ , 24 weken	- 1-2 proteaseremmer(s)+ritonavir	53	14	
	- darunavir+ritonavir:	225		
	400/100 mg 1 x/dag	57	45	= 0,003
	800/100 mg 1 x/dag	56	49	= 0,001
	400/100 mg 2 x/dag	55	54	< 0,001
	600/100 mg 2 x/dag	57	62	< 0,001

Studie, duur	Interventie geoptimaliseerde therapie met	N	aantal CD4 cellen/microl. ten opzichte van baseline** (secundair eindpunt)	p-waarde tov 1-2 protease- remmers +ritonavir
Katlama et al. ³ , 24 weken	- 1-2 proteaseremmer(s)+ritonavir	63	+ 20	p < 0,05 p < 0,05 p < 0,05 p < 0,001
	- darunavir+ritonavir:	255		
	400/100 mg 1 x/dag	64	+ 68	
	800/100 mg 1 x/dag	63	+ 75	
	400/100 mg 2 x/dag	63	+ 71	
	600/100 mg 2 x/dag	65	+ 124	
Haubrich et al. ⁵ , 24 weken	- 1-2 proteaseremmer(s)+ritonavir	53	+ 12	p = 0,002 p < 0,001 p = 0,001 p = 0,005
	- darunavir+ritonavir:	225		
	400/100 mg 1 x/dag	57	+ 64	
	800/100 mg 1 x/dag	56	+ 75	
	400/100 mg 2 x/dag	55	+ 68	
	600/100 mg 2 x/dag	57	+ 59	

*baselinewaarden waren gemiddeld 4,4 - 4,5 log₁₀ kopieën/ml bij Katlama en 4,6 - 4,7 log₁₀ kopieën/ml bij Haubrich.

**mediane baselinewaarden waren bij Katlama 176 cellen/microl voor darunavir+ritonavir en 197 cellen/microl voor de andere proteaseremmers+ritonavir en bij Haubrich respectievelijk 99 en 113 cellen/microl.

In het onderzoek van Katlama viel 10% van de patiënten uit die darunavir+ritonavir en 62% die de andere proteaseremmers+ritonavir gebruikten. Uitval door een te geringe werkzaamheid ('virological failure') was 4% voor darunavir+ritonavir en 54% voor de andere proteaseremmers+ritonavir. Ook in dit onderzoek Haubrich was de uitval bij de patiënten die de andere proteaseremmers+ritonavir gebruikten duidelijk groter: 64% versus 23%. Uitval door een te geringe werkzaamheid ('virological failure') was 9% voor darunavir+ritonavir en 47% voor de andere proteaseremmers+ritonavir.

De bovenvermelde positieve resultaten van darunavir+ritonavir ten opzichte van de andere proteaseremmers+ritonavir bleven bij voortgezet gebruik gehandhaafd.⁶ Bij het vervolgonderzoek van POWER 1 en 2 (gecombineerde data) was op meetpunt 48 weken het percentage patiënten met een reductie van de 'viral load' van $\geq 1,0 \log_{10}$ kopieën/ml (primaire eindpunt) tov baseline 61% voor darunavir+ritonavir 600/100 mg tweemaal daags en 15% voor de andere proteaseremmers+ritonavir (p < 0,001). Het aantal CD4 cellen (secundair eindpunt) was op meetpunt 48 weken gestegen met gemiddeld 102 cellen/microl darunavir+ritonavir 600/100 mg tweemaal daags en 19 cellen/microl voor de andere proteaseremmers+ritonavir (p < 0,001). Van de patiënten die darunavir+ritonavir gebruikten viel in totaal 21% uit versus 81% van de patiënten die andere proteaseremmers+ritonavir gebruikten.

Conclusie:

Darunavir+ritonavir is onderzocht bij patiënten die voorbehandeld waren met meerdere combinaties van antiretrovirale middelen en die resistent waren tegen een aantal proteaseremmers. Bij deze populatie geeft darunavir+ritonavir een significant beter behandelrespons dan de referentie proteaseremmers.

4.b. Effectiviteit

De effectiviteit kan worden beoordeeld aan een afname van het optreden van opportunistische infecties en aan een verlenging van de overlevingstijd.

Van darunavir+ritonavir zijn nog geen onderzoeksgegevens beschikbaar over de effectiviteit.

4.c. Bijwerkingen

Volgens de 1B-tekst en de EPAR zijn de meest voorkomende bijwerkingen van darunavir+ritonavir maag-darmstoornissen (vooral misselijkheid, braken, diarree) en hoofdpijn met een frequentie van 2-7%. Enkele gevallen van ernstige huidandoeningen zijn gemeld. Verder komen tal van laboratoriumafwijkingen voor zoals stijgingen in triglyceriden (9%), totaal cholesterol (5%),

pancreasamylase (7%), ALAT en ASAT (2%) en dalingen van het aantal witte bloedcellen (6%). Bij comorbiditeit met hepatitis B of C is er een verhoogd risico van (verergering van) leverfunctiestoornissen.

In het POWER 1 onderzoek kwamen hoofdpijn (16%) en diarree (16%) het meest frequent voor; voor de patiënten die andere proteaseremmers gebruikten waren de percentages respectievelijk 24% en 29%. Bij de patiënten die darunavir+ritonavir gebruikten viel 5% uit door bijwerkingen tegenover 6% bij de patiënten die andere proteaseremmers innamen.³ In het POWER 2 onderzoek werd geen verschil gezien in het optreden van bijwerkingen tussen darunavir+ritonavir en de andere proteaseremmers.⁵ Bij darunavir+ritonavir viel 8% uit door bijwerkingen versus 4% bij de overige proteaseremmers. Bij het vervolgonderzoek van POWER 1 en 2 kwam diarree, misselijkheid en hoofdpijn bij gebruik van darunavir+ritonavir voor bij respectievelijk 20%, 18% en 15% en bij gebruik van andere proteaseremmers bij 28%, 13% en 20%.⁶ Indien wordt gecorrigeerd voor de verschillen in blootstelling aan de medicatie zijn het aantal gevallen per 100 patiëntjaren respectievelijk 17 vs 47, 15 vs 21 en 12 vs 33, in het voordeel van darunavir+ritonavir. Het is onduidelijk of het hier gaat om statistisch significante verschillen.

In grote lijnen komen deze bijwerkingen overeen met die van de overige proteaseremmers. Enkele proteaseremmers zijn nog bekend vanwege meer specifieke bijwerkingen die vaak voorkomen zoals de nefrolithiase bij indinavir (vooral bij kinderen), 'rash' met soms levensbedreigende huidreacties bij nevirapine, perifere neuropathie bij atazanavir en saquinavir en een hoger risico van levertoxiciteit bij tipranavir+ritonavir.

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van darunavir+ritonavir lijkt op dat van de overige proteaseremmers. De ervaring met darunavir+ritonavir is echter beperkt (zie 4.e).

4.d. Kwaliteit van leven

Er is geen specifiek onderzoek van darunavir+ritonavir naar de kwaliteit van leven (als primair eindpunt) beschikbaar.

4.e. Ervaring

Darunavir+ritonavir is alleen nog in onderzoeksverband toegepast. Tot nu toe hebben ongeveer 1950 patiënten deze combinatie gebruikt, waarvan 800 in de aanbevolen dosering (600/100 mg tweemaal daags). In totaal is de blootstelling ongeveer 830 patiëntjaren; in de aanbevolen dosering 450 patiëntjaren. De ervaring met darunavir+ritonavir is beperkt.

Conclusie:

De ervaring met darunavir+ritonavir is beperkt.

4.f. Toepasbaarheid

Van belang voor de toepasbaarheid van de proteaseremmers zijn de contra-indicaties, het interactieprofiel, het gebruik bij kinderen en het gebruik bij zwangere vrouwen.

Contra-indicaties

Darunavir is evenals alle andere proteaseremmers gecontra-indiceerd bij ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C). Een uitzondering is indinavir. Tipranavir heeft ook matige leverfunctiestoornissen als contra-indicatie.

Interactieprofiel

De belangrijkste interacties van darunavir met andere geneesmiddelen komen voort uit het feit dat darunavir in sterke mate door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd en zelf CYP3A4 remt. Verder is de interactie met digoxine van belang, waarbij de plasmaspiegel van digoxine stijgt, waarschijnlijk ten gevolge van een remming van het Pgp. Andere interacties van klinisch belang zijn die met anticonceptiva (minder betrouwbaar), met methadon (opiaatabstinentiesyndroom) en met warfarine (INR volgen).

Alle andere proteaseremmers zijn eveneens belangrijke CYP3A4-remmers en worden zelf door CYP3A4 gemetaboliseerd. De interactie met digoxine uitgezonderd worden de overige hierboven vermelde interacties ook bij de andere proteaseremmers vermeld. Verder is ritonavir ook een

krachtige remmer van CYP2D6 en heeft daarom extra interactierisico's. Verder verlagen protonpompremmers de spiegel van azatanavir sterk.

Gebruik bij kinderen

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van darunavir bij kinderen.

Ook fosamprenavir en tipranavir worden in verband met het ontbreken van gegevens alleen aanbevolen voor gebruik bij volwassenen. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van azatanavir bij kinderen; er is alleen een doseringsschema bekend voor volwassenen. Amprenavir kan zonder combinatie met ritonavir toegepast worden bij kinderen van 4 jaar en ouder en in combinatie met ritonavir bij kinderen vanaf 12 jaar. Indinavir kan worden gebruikt vanaf een leeftijd van 4 jaar; bij pasgeborenen is er een verhoogd risico van hyperbilirubinemie.

Lopinavir+ritonavir worden toegepast bij kinderen vanaf 2 jaar, nelfinavir bij kinderen vanaf 3 jaar en saquinavir vanaf 16 jaar.

Gebruik bij zwangere vrouwen

Er zijn geen gegevens bekend van het gebruik van darunavir bij zwangere vrouwen. Bij dieren zijn tot nu toe geen schadelijke effecten gezien. Voor gebruik tijdens de zwangerschap dienen de vóór- en nadelen te worden afgewogen.

De meest recente 1B-teksten van de proteaseremmers melden dat van geen van de andere proteaseremmers gegevens bekend zijn over het gebruik tijdens de zwangerschap bij de mens. Wel worden gegevens over het gebruik bij dieren vermeld: enkele andere proteaseremmers lieten bij dieren enige ontwikkelingstoxiciteit zien ((fos)amprenavir; tipranavir) of embryofoetotoxiciteit (lopinavir/ritonavir, ritonavir). Meestal was er dan echter sprake van gebruik van doseringen die toxisch waren voor het moederdier. Geen schadelijkheid bij dieren is gezien bij azatanavir, nelfinavir en saquinavir. In de 1B-teksten van alle proteaseremmers staat dat vóór het gebruik tijdens de zwangerschap de vóór- en nadelen dienen te worden afgewogen.

In het handboek van Briggs worden bij alle proteaseremmers vermeld dat gebruik tijdens de zwangerschap de baten voor de moeder groter zijn dan het risico voor de embryo of foetus.⁷ Alleen tipranavir is door Briggs nog niet beoordeeld (evenals uiteraard darunavir).

Discussie:

In grote lijnen komen de contra-indicaties en het interactieprofiel tussen darunavir en de overige proteaseremmers met elkaar overeen. Ritonavir heeft door zijn krachtige remming van CYP2D6 extra interactierisico's, maar ritonavir wordt vaak in combinatie met enkele andere proteaseremmers toegepast, waaronder darunavir (zie ook 3.b.).

Voor gebruik bij kinderen zijn enkele andere proteaseremmers beschikbaar.

De proteaseremmers kunnen onder zorgvuldige afweging van de vóór- en nadelen worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Conclusie:

In grote lijnen is de toepasbaarheid van darunavir vergelijkbaar met die van de overige proteaseremmers. In verband met het ontbreken van gegevens kan darunavir in tegenstelling tot enkele andere proteaseremmers niet worden gebruikt bij kinderen.

4.g. Gebruiksgemak

De meeste proteaseremmers worden tweemaal per dag toegediend. Alleen bij atazanavir+ritonavir is de doseerfrequentie eenmaal per dag. Indinavir dient driemaal per dag te worden ingenomen. Darunavir+ritonavir wordt tweemaal per dag toegediend.

Een succesvolle therapie (HAART) 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.⁴ Een lagere doseerfrequentie en een afname van het aantal in te nemen tabletten/capsules per dag kunnen een gunstig effect hebben op de therapietrouw. Gegevens hierover ontbreken echter.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van darunavir+ritonavir is vergelijkbaar met dat van de meeste andere proteaseremmers.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In onderstaande tabel zijn de prijzen per maand berekend van darunavir en alle beschikbare proteaseremmers.

Sommige proteaseremmers dienen volgens de 1B-tekst samen met 100 mg ritonavir te worden ingenomen (booster). De bijkomende kosten hangen dan dus af van de doseerfrequentie. De herziene richtlijn 'antiretrovirale behandeling' beveelt aan om bij alle proteaseremmers 100 mg ritonavir als booster in te nemen.

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (ex. btw) taxe maart 2007

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand	
			add on ritonavir
amprenavir	2400 mg	€ 496,40	€ 70,00
atazanavir	300 mg	€ 489,48	€ 35,00
darunavir	1200 mg	€ 716,15	€ 70,00
fosamprenavir	1400 mg	€ 403,96	€ 70,00
indinavir	2400 mg	€ 291,40	[€ 105,00]
lopinavir/ritonavir	6 capsules	€ 469,78	
nelfinavir	2250 mg	€ 347,14	€ 70,00
ritonavir	1200 mg	€ 419,15	
saquinavir	1800 mg	€ 280,03	€ 70,00
tipranavir	1000 mg	€ 774,19	€ 70,00

Conclusie:

Darunavir ligt qua prijs in dezelfde orde van grootte als tipranavir, maar is duurder dan de overige proteaseremmers.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van darunavir

6.a. Claim van de fabrikant

Darunavir+ritonavir heeft volgens de fabrikant een therapeutische meerwaarde, omdat het percentage virale onderdrukking en de toename in het CD4-celaantal statistisch significant beter is dan bij de andere proteaseremmers bij sterk voorbehandelde patiënten en bij wie meer dan één antiretrovirale behandeling met een proteaseremmer heeft gefaald. Verder meent de fabrikant dat darunavir+ritonavir goed wordt verdragen en dat deze combinatie een veel lager percentage diarree geeft en een gunstig lipidenprofiel ten opzichte van de andere proteaseremmers. Voorts kent de combinatie weinig klinisch relevante geneesmiddelinteracties.

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

De commissie is van oordeel dat darunavir+ritonavir werkzaam is en daardoor een therapeutische meerwaarde heeft bij sterk voorbehandelde patiënten en bij wie meer dan één antiretrovirale behandeling met een proteaseremmer heeft gefaald. Voor zover bekend wordt darunavir+ritonavir goed verdragen. Of het percentage diarree en het lipidenprofiel statistisch significant beter zijn dan bij de andere proteaseremmers is onduidelijk evenals de klinische relevantie ervan. De commissie is van mening dat de combinatie regelmatig klinisch relevante interacties geeft.

7. CFH-advies

7.a. 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 analoge 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.

Darunavir+ritonavir is geregistreerd onder speciale condities. Er moeten nog diverse onderzoeksgegevens overlegd worden. Vooralsnog komt darunavir+ritonavir pas in aanmerking als er geen andere behandelmogelijkheden met proteaseremmers meer van toepassing zijn.

8. Literatuur

- ¹Loenen AC van, Boer JE de, et al. Farmacotherapeutisch Kompas 2006, College voor zorgverzekeringen, Diemen. www.fk.cvz.nl.
- ²RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. www.rivm.nl.
- ³Katlama C, Esposito R, Gatell JM et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS 2007; 21: 395-402
- ⁴CBO Richtlijn antiretrovirale behandeling. Alphen a/d Rijn: Van Zuiden, herziene versie 2006. www.cbo.nl.
- ⁵Haubrich R, Berger D, Chiliade P et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *Zal worden gepubliceerd in AIDS; concept-publicatie is in dossier gevoegd.*
- ⁶Clotet B, Bellos N, Molina J-M et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: week 48 results of POWER 1 and 2. *Zal voor publicatie worden aangeboden; gegevens in publicatievorm zijn in dossier gevoegd.*
- ⁷Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 maart 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13/D/10 van het Farmacotherapeutisch Kompas.