

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

P.K. Cheung
T +31 (0)20 797 88 10

0530.2016080278

Datum 04 augustus 2016
Betreft GVS-beoordeling Descovy®

Zaaknummer 2016074959

Onze referentie
2016080278

Uw referentie
CIBG-16-02552

Uw brief van
11 juli 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 juli 2016 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het middel Descovy®, een combinatiepreparaat met emtricitabine en tenofovir alafenamide.^{1 2}

Descovy® is bestemd voor gebruik in combinatie met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van volwassenen en adolescenten (in de leeftijd van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 35 kg) die zijn geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1). Elk tablet Descovy® bevat 200 mg emtricitabine en 10 mg tenofovir alafenamide of 200 mg emtricitabine en 25 mg tenofovir alafenamide. De dosering van tenofovir alafenamide (10 mg of 25 mg per tablet) is afhankelijk van de keuze van het derde antiretrovirale middel.

De registratiehouder van Descovy® heeft een aanvraag ingediend voor de plaatsing van dit middel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

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.

Het Zorginstituut heeft uw toetsingverzoek, in de lijn met ons eerdere advies over het hiv-remmende geneesmiddel Genvoya®, beantwoord op basis van een beperkte toets.³

- De samenstelling van Descovy® is in hoge mate vergelijkbaar met die van Truvada®, een middel dat reeds opgenomen is in het GVS. Beide hiv-remmende geneesmiddelen bevatten een vaste combinatie van emtricitabine en tenofovir. Het belangrijkste verschil tussen deze twee geneesmiddelen is de prodrug voor tenofovir. Descovy® bevat tenofovir alafenamide (TAF) en Truvada® bevat tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Zowel TAF als TDF worden in het lichaam via meerdere stappen omgezet tot de actieve metaboliet tenofovir difosfaat. Verder is Truvada® niet geregistreerd voor

- toepassing bij mensen onder de 18 jaar.
- De samenstelling van Descovy® vertoont ook gelijkenis met die van Genvoya®: er is een overlap van 2 identieke componenten. Naast emtricitabine en tenofovir alafenamide (F/TAF; Descovy®) bevat Genvoya® ook elvitegravir en cobicistat (de 4 componenten zijn afgekort tot E/C/F/TAF). Zowel Descovy® als Genvoya® zijn geregistreerd voor een toepassing bij mensen vanaf 12 jaar.
- De werkzaamheid van F/TAF (Descovy®) is in belangrijke mate aangetoond op basis van studies die zijn uitgevoerd met E/C/F/TAF (Genvoya®).^{4 5 6} De fase 3 studies hierbij zijn reeds betrokken bij onze beoordeling van Genvoya® en zal om die reden hier niet worden herhaald.³
- Verder is er een nieuwe studie beschikbaar die is uitgevoerd met therapie-ervaren hiv-1 patiënten die F/TDF gebruiken als backbone van de behandeling.⁷ In deze switch studie worden patiënten gerandomiseerd en ingedeeld in twee groepen: een controlegroep die de bestaande behandeling met F/TDF voortzet, en een interventiegroep waarbij F/TDF wordt vervangen door F/TAF (Descovy®). In beide onderzoeksgroepen blijft het derde antiretrovirale geneesmiddel ongewijzigd. Hieruit is gebleken dat het switchen naar F/TAF niet inferieur is aan het voortzetten van de behandeling met F/TDF bij patiënten die virologisch zijn onderdrukt (non-inferiority marge: 10%). Na een follow-up van 48 weken is het virologisch succes (hiv-1 RNA <50 kopieën per ml plasma) 94% bij de controle groep versus 93% bij de interventiegroep.
- Er zijn geen significante verschillen in ongunstige effecten geconstateerd tussen beide onderzoeksgroepen.
- Op basis van het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat F/TAF (Descovy®) een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van F/TDF (Truvada®) bij de behandeling van mensen die zijn geïnfecteerd met hiv-1.
- De apotheekinkoopprijs voor Descovy® (€519,00 per 30 stuks voor beide sterktes, taxe juli 2016) is lager dan die van Truvada® (€536,32 per 30 stuks). De dosering is in beide gevallen gelijk, namelijk 1 maal daags 1 tablet. Opname van Descovy® in het GVS zal niet leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget.
- Onze conclusie is dan ook dat Descovy® opgenomen kan worden op bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering. Een aparte formulering van de nadere voorwaarden is vooralsnog niet nodig, onderdeel 8 van de bijlage 2 volstaat.*

Verder wil ik u nog de volgende overwegingen meegeven over de recente ontwikkelingen op het gebied van hiv:

- Op dit moment is er een discussie gaande over het toepassen van hiv-remmende geneesmiddelen als pre-expositie profylaxe (PrEP) ter vermindering van de kans op een infectie met hiv. De registratiehouder van Truvada®, dat tevens registratiehouder is van Genvoya® en Descovy®, heeft een verzoek bij de EMA ingediend voor een indicatie-uitbreiding. Op 21 juli 2016 heeft de CHMP van de EMA hierover een positieve opinie

* Regeling zorgverzekering, bijlage 2, onderdeel 8 luidt als volgt:

Een anti-retroviraal geneesmiddel

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met zo'n geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
04 augustus 2016

Onze referentie
2016080278

uitgebracht.⁸ De CHMP heeft aanbevolen om de marktvergunning voor Truvada® uit te breiden met de indicatie *'pre-exposure prophylaxis (PrEP) in combination with safer sex practices to reduce the risk of sexually-acquired human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults at high risk.'* Als deze positieve opinie door de Europese Commissie wordt overgenomen zal Truvada® als PrEP ook in Nederland beschikbaar zijn en vergoed worden. Mocht u een automatische instroom van deze indicatie-uitbreiding ongewenst vinden, dan is het raadzaam om de nadere voorwaarden hierop aan te passen en de toepassing als PrEP expliciet uit te sluiten.

- Naar het blijkt is de patentbescherming van Truvada® als behandeling van hiv-1 infectie recentelijk afgelopen. Sinds mei 2016 is een nieuw generiek geneesmiddel met emtricitabine en tenofovir disoproxil geregistreerd voor de behandeling van hiv-1 infectie bij volwassenen in de leeftijd van 18 jaar en ouder (Emtricitabine/Tenofoviridisoproxil DOC Generici; RVG 117310).⁹ Hoewel de apotheekinkoopprijs van dit nieuwe middel met F/TDF nog niet bekend is, zijn generieken in het algemeen goedkoper dan het corresponderende spécialité. Door de generieke concurrentie kunnen de hoge uitgaven aan hiv-remmende geneesmiddelen beter worden beheerst zonder verlies van kwaliteit.

Gezien de ontwikkelingen op het gebied van hiv-remmende geneesmiddelen is de noodzaak van een apart vergoedingsbeleid anno 2016 minder voor de hand liggend dan in 2000.¹⁰ Er zijn nu ruim dertig middelen beschikbaar die via verschillende aangrijpingspunten het virus remmen, bovendien komen generieke producten langzaam maar zeker op de markt. Het huidige beleid om de hiv-remmers te plaatsen op 1B maakt het moeilijk om, bijvoorbeeld bij combinatieproducten, te profiteren van het feit dat sommige ingrediënten inmiddels van octrooi zijn.

De ontwikkeling op het gebied van het toepassen van hiv-remmende geneesmiddelen als pre-expositie profylaxe voor hiv-infectie noopt ook tot het ontwikkelen van nieuw beleid op dit dossier.

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

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
04 augustus 2016

Onze referentie
2016080278

Referenties

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
04 augustus 2016

Onze referentie
2016080278

- ¹ EMA, London. European Public Assessment Report (EPAR): emtricitabine/tenofovir alafenamide (Descovy®). 01-06-2016. Geraadpleegd op 29 juni 2016 via:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004094/WC500207652.pdf
- ² EMA, London. Summary of Product Characteristics (SmPC) emtricitabine/tenofovir alafenamide (Descovy®). 01-06-2016. Geraadpleegd op 29 juni 2016 via:
http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf
- ³ Zorginstituut Nederland, Diemen. GVS beoordeling Genvoya®. Brief d.d. 4 februari 2016. Beschikbaar via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2016/1602-beoordeling-genvoya/1602-beoordeling-genvoya/Beoordeling+Genvoya.pdf>
- ⁴ Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. GS-US-292-0104/0111 Study Team. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- ⁵ Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Jan 29.
- ⁶ Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015 Aug 1;69(4):439-45.
- ⁷ Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV. 2016 Apr;3(4):e158-65.
- ⁸ EMA, London. Summary of opinion (post authorisation) Truvada. Geraadpleegd op 25 juli 2016 via
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000594/WC500210842.pdf
- ⁹ CBG, Utrecht. Summary of Product Characteristics (SmPC) Emtricitabine/Tenofovir disoproxil DOC Generici. 11 mei 2016. Geraadpleegd op 29 juni 2016 via http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h117310_fsuk.pdf
- ¹⁰ Zorginstituut Nederland, Diemen. Rapport Signalement hiv-remmende geneesmiddelen. 30 mei 2011. Beschikbaar via:
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2011/1105-signalement-hiv-remmende-geneesmiddelen/1105-signalement-hiv-remmende-geneesmiddelen/Signalement+hiv-remmende+geneesmiddelen.pdf>