



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

0530.2016126348

Datum 7 november 2016  
Betreft GVS-beoordeling Zepatier® (elbasvir/grazoprevir)

**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

**Zaaknummer**

2016114977

**Onze referentie**

2016126348

**Uw referentie**

CIBG-16-02954

**Uw brief van**

9 september 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 september 2016 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Zepatier® onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het vergoede pakket. Aanleiding hiervoor is het verzoek van de registratiehouder om Zepatier® te plaatsen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

**Claim van de registratiehouder**

De registratiehouder is van mening dat elbasvir/grazoprevir een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende interferonvrije behandelingen voor patiënten met hepatitis C virus (HCV) genotype 1a, 1b en 4, in alle fibrosestadia.

**Zepatier®**

Zepatier® is geregistreerd voor de behandeling van chronische hepatitis C bij volwassenen. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg elbasvir (EBR) en 100 mg grazoprevir (GRZ). Beide werkzame stoffen behoren tot de groep van direct werkende antivirale middelen (*direct acting antiviral agents*; DAA's) maar grijpen het virus aan via een ander manier: elbasvir is een NS5A remmer en grazoprevir is een NS3/4A protease remmer. De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal per dag. Zepatier® kan worden ingezet bij patiënten die geïnfecteerd zijn met het HCV genotype 1 en 4, met of zonder gecompenseerde cirrose (alleen Child Pugh A). De behandelduur is in het algemeen 12 weken en in specifieke gevallen (genotype 1a en een HCV RNA niveau bij baseline >800.000 IE/ml en/of aanwezigheid van specifieke NS5A-polymorfisme; genotype 4 en HCV RNA niveau bij baseline >800.000 IE/ml) 16 weken met toevoeging van ribavirine.<sup>1</sup>

**Uitkomsten eerdere beoordelingen**

In het verleden heeft Zorginstituut Nederland, hierbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, al een aantal adviezen uitgebracht over het toepassen van DAA's bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie.<sup>2</sup> De belangrijkste bevindingen zijn:

- De ongunstige effecten van een interferon-bevattende behandeling zijn groter dan die van een interferonvrije behandeling en heeft om die reden een therapeutische minderwaarde.

- Als primaire uitkomstmaat is SVR12 (‘*sustained virologic response*’ na 12 weken) acceptabel. SVR12 houdt in dat 12 weken na afloop van de behandeling geen RNA van het hepatitis C virus meer kan worden gedetecteerd in het bloed van de patiënt. Dit is een surrogaatmarker voor lange termijn genezing.
- Ongeveer de helft (49%) van de HCV populatie in Nederland is besmet met genotype 1 (met daarbinnen een ongeveer gelijke verdeling tussen het subtype 1a en 1b); 10% heeft genotype 2; 29% genotype 3 en 11% genotype 4. De prevalentie van genotype 5 en 6 is in Nederland zeer klein.<sup>3</sup>  
<sup>4</sup> <sup>5</sup> Omdat genotype 1 de grootste groep is, vormt dit de hoofdindicatie voor de middelen die worden toegepast bij de behandeling van HCV.<sup>6</sup>
- Op basis van indirecte vergelijkingen van studies met patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV genotype 1, kan geen klinisch voordeel worden uitgesproken voor één van de interferonvrije combinaties, waaraan soms ribavirine wordt toegevoegd. Deze combinaties (in alfabetische volgorde) zijn: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in combinatie met dasabuvir, sofosbuvir met daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir met simeprevir of sofosbuvir/velpatasvir. Een behandeling van 12 weken met een van deze combinaties leidt tot een SVR12 variërend van 95% tot 100% in de klinische studies. Bij de behandeling van chronische hepatitis C genotype 1 kunnen deze combinaties met DAA’s als therapeutisch gelijkwaardig worden beschouwd.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
7 november 2016

**Onze referentie**  
2016126348

Recent is een systematische review gepubliceerd waarin de behandelresultaten van verschillende combinatietherapieën met DAA’s bij patiënten met HCV zijn weergegeven.<sup>7</sup> De data in het overzichtsartikel ondersteunen onze conclusie over de therapeutische waardebeoordeling.

### **Briefrapport**

De huidige aanvraag gaat om een verzoek voor plaatsing op 1A van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Op basis van de clustercriteria zijn de vaste combinatieproducten met DAA’s bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie in principe als onderling vervangbaar te beschouwen, zo ook Zepatier®. Het huidige beleid van het ministerie is om (combinatie)producten met DAA’s te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, tezamen met een prijsarrangement. In dit geval is een toetsing van de GVS-criteria zoals gebruikelijk bij een aanvraag voor plaatsing op bijlage 1A daarom minder opportuun. Om deze redenen handelen we de beoordeling van Zepatier® voor opname in het GVS af via een briefrapport.

Hierbij merkt het Zorginstituut op dat, vanuit het oogpunt van risicogericht pakketbeheer, een volledige beoordeling van (nieuwe) hepatitis C combinatieproducten nog steeds mogelijk is, bijvoorbeeld bij een claim van therapeutische meerwaarde of andere toepassingen dan bij chronische hepatitis C infectie.

### **Beoordeling therapeutische waarde**

De belangrijkste klinische evidentie voor de onderbouwing van de effectiviteit van elbasvir/grazoprevir (Zepatier®) is afkomstig van vier onderzoeken.

De registratiehouder heeft een publicatie aangeleverd van een RCT met therapie-naïeve HCV patiënten (genotype 1, 4 of 6), aangevuld met data van 3 onderzoeken die zijn uitgevoerd met HCV patiënten die a) een co-infectie heeft met HIV-1, b) een chronische nierziekte hebben, of c) een of meerdere opioïd agonisten gebruiken. Hieronder bespreken we de belangrijkste resultaten over de gunstige en ongunstige effecten van elbasvir/grazoprevir.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
7 november 2016

**Onze referentie**  
2016126348

### Gunstige effecten

In de C-EDGE TN studie [Zeuzem et al.<sup>8</sup>] zijn therapie-naïeve patiënten met HCV genotype 1, 4 of 6 onderzocht (22% met cirrose). In deze fase 3 RCT zijn 316 patiënten behandeld met elbasvir/grazoprevir (EBR/GRZ) en 105 patiënten met placebo. De placebo groep is bedoeld om de bijwerkingen van EBR/GRZ te kunnen evalueren en wordt daarom buiten beschouwing gelaten.

Na 12 weken behandelen met EBR/GRZ is de overall SRV12 95%: 299 van de 316 patiënten die behandeld zijn met dit middel bereikten de primaire uitkomstmaat. De respons is niet bij alle subgroepen even groot. De SVR12 percentages per genotype (GT) zijn: GT1a 92% (144/157); GT1b 99% (129/131); GT4 100% (18/18); GT6 80% (8/10).

De C-EDGE CO-INFECTIE studie [Rockstroh et al.<sup>9</sup>] is een niet-gerandomiseerde open-label studie met 218 therapie-naïeve patiënten die behalve een infectie met HCV (genotype 1, 4 of 6; 16% met cirrose) ook geïnfecteerd is met HIV-1.

De SVR12 data van deze groep met co-infectie is vergelijkbaar met patiënten zonder hiv-1. Na een behandeling van 12 weken met EBR/GRZ is voor de totale groep een SVR12 van 96% (210/218) gemeten. In de subgroepen zijn deze resultaten als volgt: GT1a 94% (136/144), GT1b 96% (42/44), GT4 96% (27/28); GT6 100% (2/2).

In de C-SURFER studie [Roth et al.<sup>10</sup>] zijn GT1 patiënten (80% therapie-naïef, 6% met cirrose) onderzocht die tevens lijden aan een chronisch nierziekte (stadium 4-5; 76% van de patiënten zijn afhankelijk van hemodialyse). In deze studie was de overall SVR12 99% (115/116) na een behandeling van 12 weken met EBR/GZR. Voor GT1a is de SVR12 100% (61/61) en voor GT1b 98% (54/55).

De EDGE CO-STAR studie [Dore et al.<sup>11</sup>] onderzoekt 301 therapie-naïeve patiënten met HCV GT1, 4 of 6 (20% met cirrose, 7% met HIV co-infectie) die tevens opioïd agonisten gebruiken zoals methadon, buprenorfine of buprenorfine-naloxon. In deze RCT zijn 201 patiënten direct behandeld met EBR/GRZ gedurende 12 weken; 95 patiënten krijgen eerst 12 weken placebo en zijn daarna overgezet naar EBR/GRZ (12 weken). 5 patiënten zijn gestopt in de placebo fase. In de direct behandelde groep is de SVR12 92% (184/201) en in de groep die pas later EBR/GRZ krijgt is de SVR12 90% (85/95). Terwijl de SVR12 percentages bij GT1a, 1b en 4 vergelijkbaar zijn (rond 90%), zijn de resultaten van EBR/GRZ bij GT6 patiënten beduidend slechter: slechts 1/5 (20%) bij de directe groep en 2/4 (50%) bij de late groep bereikte een SVR12.

Op basis van de onderzoeksgegevens is de registratieautoriteit tot de conclusie gekomen dat de werkzaamheid van EBR/GZR niet is aangetoond bij HCV genotype 6. Dit geldt ook voor genotypen 2, 3 en 5. EBR/GZR wordt daarom niet aanbevolen bij patiënten die met deze genotypen zijn geïnfecteerd.

### Ongunstige effecten

De ongunstige effecten van elbasvir/grazoprevir komen overeen met die van de andere interferonvrije behandelingen met DAA's. Deze orale behandelingen worden over het algemeen goed verdragen.

### Conclusie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de claim van de registratiehouder dat bij de behandeling van patiënten met HCV genotype 1a, 1b en 4, elbasvir/grazoprevir een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling met andere (interferonvrije) combinatie met DAA's.

### **Budget impact analyse**

De kosten voor Zepatier® (elbasvir/grazoprevir) zijn: €13.799 per 28 tabletten. Een behandelkuur van 12 weken kost €41.397 per patiënt.

Het Zorginstituut heeft besloten in dit briefrapport geen uitgebreide analyse uit te voeren van de kosten van alle beschikbare behandelingen met DAA's. Wel valt op te merken dat Zepatier® (uitgaande van de lijstprijs) bij een behandelduur van 12 weken goedkoper is dan de combinatiepreparaten sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) en sofosbuvir/ledipasvir Harvoni® (lijstprijs beiden €45.999 per 12 weken), en ook goedkoper dan de losse combinatie sofosbuvir/daclatasvir of sofosbuvir/simeprevir (lijstprijs beiden > €60.000 per 12 weken). Anderzijds is Zepatier® wel weer duurder dan bijvoorbeeld de combinatie Viekirax®/Exviera® (lijstprijs < €40.000 per 12 weken).

De registratiehouder gaat in zijn budget impact analyse uit van 525 patiënten die jaarlijks met Zepatier® behandeld zullen worden. De kosten hiervoor bedragen ongeveer €24 miljoen per jaar. Het Zorginstituut acht het op dit moment niet mogelijk om een goede schatting te maken van het precieze aantal patiënten dat Zepatier® zal gaan gebruiken.

### **Advies**

Zepatier® kan opgenomen worden in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Voor de eerder beoordeelde hepatitis C producten heeft u een prijsarrangement afgesloten om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket te waarborgen. Omdat Zepatier® de reeds in het pakket opgenomen interferonvrije combinatiebehandelingen deels gaat vervangen geven wij u in overweging voor Zepatier® eveneens een prijsarrangement af te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

## Referenties

- <sup>1</sup> EMA SmPC elbasvir/grazoprevir (Zepatier). 2016.
- <sup>2</sup> ZIN rapporten over de beoordeling van Daklinza®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldi®, Viekierax®/Exviera® zijn te raadplegen via <https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken/Onderwerp/subject9/Publicaties/geenesmiddelbeoordelingen?page=1&query=hepatitis>
- <sup>3</sup> Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 2. *J Viral Hepat* 2015;22 Suppl 1:6-25
- <sup>4</sup> van Soest H, Boland GJ, van Erpecum KJ. Hepatitis C: changing genotype distribution with important implications for patient management. *Neth J Med* 2006;64:96-9.
- <sup>5</sup> de Vries MJ, te Rijdt B, van Nieuwkerk CMJ. Genotype distribution amongst hepatitis C patients in The Netherlands. *Neth J Med* 2006;64:109-13.
- <sup>6</sup> Zorginstituut Nederland. Beoordelingsrapport Sovaldi®. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zin-ww/documenten/publicaties/geenesmiddelbeoordelingen/2014/1405-sofosbuvir-sovaldi/1405-sofosbuvir-sovaldi/sofosbuvir+-Sovaldi-.pdf>
- <sup>7</sup> Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016;43(12):1276-92.
- <sup>8</sup> Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):1-13
- <sup>9</sup> Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2(8):e319-27
- <sup>10</sup> Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386:1537-45
- <sup>11</sup> Dore GJ, Altice F, Litwin AH et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy. *Ann Int Med* 2016 Aug

Zorginstituut Nederland  
Pakket

**Datum**  
7 november 2016

**Onze referentie**  
2016126348