

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2017042675

Datum 17 oktober 2017
Betreft GVS beoordeling Maviret®

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 11 september 2017 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Maviret® (glecaprevir/pibrentasvir) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Aanleiding hiervoor is het verzoek van de registratiehouder, deze vraagt om een opname van Maviret® in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en wel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Claim van de registratiehouder

Glecaprevir/pibrentasvir is een PAN-genotypische, ribavirine-vrije, eenmaal daagse behandeling voor patiënten met chronische hepatitis C virus infectie (HCV). Voor de eerder gedefinieerde hoofdindicatie (genotype 1; GT1) heeft glecaprevir/pibrentasvir volgens de fabrikant een therapeutische gelijke waarde (onderling vervangbaar) met de andere DAA's zoals aanbevolen in het HCV richtsnoer [1]. Voor de andere genotypen (GT 2-6) claimt de fabrikant ook een gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met DAA's. Alleen voor een subgroep, namelijk patiënten met nierinsufficiëntie, claimt de fabrikant dat glecaprevir/pibrentasvir een therapeutische meerwaarde heeft. In lijn met het vigerende beleid voor HCV middelen dient glecaprevir/pibrentasvir te worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Maviret®

Maviret® is een vast combinatiepreparaat van 2 directe antivirale middelen (DAA's). Ieder tablet bevat 100 mg glecaprevir (NS3/4A protease remmer) en 40 mg pibrentasvir (NS5A remmer). Maviret® is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen. De aanbevolen dagdosering is 300 mg glecaprevir en 120 mg pibrentasvir, hetgeen overeenkomt met eenmaal per dag 3 tabletten Maviret®.^{2 3}

De duur van de behandeling met Maviret® hangt af van het genotype van het virus, eventuele aanwezigheid van cirrose, of de patiënt eerder is behandeld (met peginterferon en ribavirine (PR), sofosbuvir en PR, of sofosbuvir en ribavirine). Bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie met Maviret® beveelt de registratieautoriteit [2] de volgende behandelduur aan:

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Interne Geneeskunde
Eekholt 4
1112 XH 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)20 797 88 10

Zaaknummer

2017028454

Onze referentie

2017042675

Uw referentie

CIBG-17-05102

Uw brief van

11 september 2017

	<i>zonder cirrose</i>	<i>met cirrose</i>
<i>Niet eerder behandelde patiënten</i>		
GT 1-6	8 weken	12 weken
<i>eerder behandelde patiënten</i>		
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 weken	12 weken
GT 3	16 weken	16 weken

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
17 oktober 2017

Onze referentie
2017042675

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.⁴

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 laag.^{5 6 7} Omdat genotype 1 de grootste groep is, vormt dit de hoofdindicatie voor de middelen die worden toegepast bij de behandeling van HCV.⁸
- 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: elbasvir/grazoprevir, 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.

Behandeling van de beoordelingsaanvraag

De huidige aanvraag gaat om een verzoek tot plaatsing op bijlage 1B 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 Maviret®. Op dit moment is het echter beleid van het ministerie om (combinatie)producten met DAA's te plaatsen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering, tezamen met een prijsarrangement.

Een uitgebreide beoordeling zoals gebruikelijk bij een aanvraag voor plaatsing op bijlage 1B is in dit geval daarom minder opportuun. Om deze redenen handelen we de beoordeling van Maviret® 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 glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) is afkomstig van 3 RCT's (ENDURANCE -1, -2, -3) en 2 open label studies (ENDURANCE-4; EXPEDITION-1). Daarnaast is een aantal fase 2 studies (waaronder de SURVEYOR studies) als ondersteunend bewijs betrokken bij de registratie. De resultaten van deze studies zijn bij de aanvang van de beoordeling nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. De huidige beoordeling is daarom beperkt tot gegevens uit het beoordelingsrapport van de registratieautoriteit.³

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
17 oktober 2017

Onze referentie
2017042675

Volgens de CHMP van de EMA is de behandeling met glecaprevir/pibrentasvir een effectief pan-genotypisch regime bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie, en wordt goed verdragen. Voor de meeste toekomstige patiënten met chronische hepatitis C (niet eerder behandeld, zonder cirrose) is een behandeling van 8 weken voldoende. Hiermee kan een respons (SVR12) worden bereikt van 95% of hoger. Bij patiënten met cirrose leidt een behandeling van 12 weken tot goede resultaten.

De behandeling van GT3 bij therapie ervaren patiënten is lastiger. Hoewel glecaprevir/pibrentasvir 12 weken niet inferieur is gebleken aan sofosbuvir/daclastavir 12 weken is het absolute aantal mensen met relapse hoger. Daarom adviseert de EMA een behandelduur van 16 weken bij de behandeling van GT3 bij patiënten die al eerder zijn behandeld.

Over hepatitis C patiënten met nierfalen het volgende. Grazoprevir/elbasvir is onderzocht en werkzaam gebleken bij patiënten met GT1 of GT4 die tevens lijden aan een chronisch nierziekte (stadium 4-5; 76% van de patiënten zijn afhankelijk van hemodialyse).¹ Maar voor de groep (pre)dialyse nierpatiënten (stadium 4-5) die geïnfecteerd zijn met het hepatitis C virus GT2, GT3 en GT5-6 kan glecaprevir/pibrentasvir uitkomst bieden. In de EXPEDITION-4 studie (nog niet gepubliceerd) bereikte 102/104 patiënten (98%) na 12 weken behandeling een SVR12.³

Volgens de registratieautoriteit waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie $\geq 10\%$) hoofdpijn en vermoeidheid. Minder dan 0,1% van de met Maviret® behandelde proefpersonen had ernstige bijwerkingen (transiënte ischemische aanval). Het percentage van behandelde proefpersonen dat wegens bijwerkingen permanent met de behandeling was gestopt was 0,1%. Het type en de ernst van de bijwerkingen bij proefpersonen met cirrose waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien bij proefpersonen zonder cirrose.²

Conclusie therapeutische waarde

Het Zorginstituut kan zich vinden in de claim van de registratiehouder dat bij de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen de combinatiebehandeling met glecaprevir/pibrentasvir een therapeutisch gelijke waarde heeft als de standaardbehandeling met andere (interferonvrije) combinatie met DAA's. Bij patiënten die hebben gefaald op andere DAA's kan dit middel een alternatief zijn.

¹ De combinatiebehandeling met paritaprevir, ritonavir, ombitasvir (met of zonder ribavirine) is ook onderzocht in 20 patiënten met GT1 en nierfalen (stadium 4-5, hemodialyse). Na 12 weken behandeling bereikte 18 patiënten (90%) een SVR12.

Budget impact analyse

De apotheek inkoopprijs voor Maviret® (glecaprevir/pibrentasvir) bedraagt volgens AbbVie € 15.333,- (exclusief BTW) per verpakking voor 4 weken.⁹ Hiermee is de prijs van Maviret (€ 547,60 per dag) precies gelijk aan die van Eplusa® (sofosbuvir/velpatasvir) en die van Harvoni® (sofosbuvir/ledipasvir).¹⁰ Een behandeling van 8 weken met Maviret® kost €30.666,- en een behandeling van 12 weken €45.999,-.

Advies

Maviret® 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 Maviret® de reeds in het pakket opgenomen interferonvrije combinatiebehandelingen deels gaat vervangen geven wij u in overweging voor Maviret® eveneens een prijsarrangement af te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum

17 oktober 2017

Onze referentie

2017042675

Referenties

- ¹ Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. Versie april 2017. Geraadpleegd op 7 september 2017 via <https://www.mdl.nl/hcv-richtsnoer>.
- ² EMA London. SPC Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) versie 17 augustus 2017. Geraadpleegd in september 2017 via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ³ EMA London. EPAR Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) versie 17 augustus 2017. Geraadpleegd in september 2017 via http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ⁴ ZIN rapporten over de beoordeling van Daklinza®, Harvoni®, Olysio®, Sovaldi®, Viekierax®/Exviera® zijn te raadplegen via <https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken/Onderwerp/subject9/Publicaties/geneesmiddelbeoordelingen?page=1&query=hepatitis>
- ⁵ 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
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ Zorginstituut Nederland. Beoordelingsrapport Sovaldi®. Beschikbaar via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1405-sofosbuvir-sovaldi/1405-sofosbuvir-sovaldi/sofosbuvir+-Sovaldi-.pdf>
- ⁹ AbbVie. Vergoedingsdossier Maviret. 14 augustus 2017.
- ¹⁰ Z-index. G-standaard, taxe van augustus 2017.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
17 oktober 2017

Onze referentie
2017042675