



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2017054311

Datum 16 januari 2018
Betreft GVS-beoordeling Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir)

Geachte heer Bruins,

In de brief van 16 oktober 2017 heeft uw voorganger Zorginstituut Nederland verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Vosevi® 400mg/100mg/100mg filmomhulde tablet 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 Vosevi® in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) en wel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Claim van de registratiehouder

Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir; SOF/VEL/VOX) is een PAN-genotypische combinatie behandeling met 'direct acting antiviral agents' (DAA's) voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C virus (HCV) bij volwassenen.

Bij HCV patiënten die faalden op een eerdere behandeling met een NS5A en/of NS3 bevattende DAA-combinatie claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde van Vosevi® ten opzichte van behandeling met alternatieve DAA's zoals genoemd in het HCV richtsnoer.¹

Voor de andere patiënten met een HCV infectie die niet eerder zijn behandeld claimt de fabrikant een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van de standaardbehandeling met DAA's.

Vosevi®

Vosevi® is een tablet met een vaste combinatie van 400 mg sofosbuvir (een NS5b- polymerase remmer), 100 mg velpatasvir (een NS5a-remmer) en 100 mg voxilaprevir (een NS3/4A protease remmer).^{2 3} Bij de behandeling van chronische infectie met HCV bij volwassenen is de dosering eenmaal daags een tablet, in te nemen met wat voedsel. De aanbevolen behandelingsduur die van toepassing is op alle HCV genotypes (GT) staat hieronder vermeld.

	zonder cirrose	met cirrose
<i>Therapie-naïef: Niet eerder met DAA's behandelde patiënten</i>	8 weken	12 weken (bij GT3 kan 8 weken worden overwogen)
<i>Therapie ervaren: Eerder met DAA's behandelde patiënten</i>	12 weken	12 weken

Zorginstituut Nederland

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Zaaknummer

2017046843

Onze referentie

2017054311

Uw referentie

CIBG-17-05240

Uw brief van

16 oktober 2017

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

Over een ander HCV-middel Epclusa® heeft het Zorginstituut op 7 november 2016 ook een advies uitgebracht.⁵ Epclusa® bevat twee van de drie stoffen die in Vosevi® zijn verwerkt, namelijk sofosbuvir en velpatasvir. Epclusa® is eveneens een PAN-genotypische combinatie behandeling met DAA's bestemd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen.

De belangrijkste bevindingen van onze eerdere beoordelingen van DAA's bij de behandeling van chronische hepatitis C infectie 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.^{6 7 8} Omdat genotype 1 de grootste groep is, vormt dit de hoofdindicatie voor de middelen die worden toegepast bij de behandeling van HCV.⁹
- 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, glecaprevir/pibrentasvir, 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 Vosevi®. 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 Vosevi® 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.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Conclusie therapeutische waarde (zie bijlage)

Bij de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen heeft de combinatiebehandeling met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir een therapeutisch gelijke waarde als de standaardbehandeling met andere (interferonvrije) combinatie met DAA's. Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir heeft voor een kleine groep patiënten die eerder gefaald hebben op NS5a-en/of NS3 bevattende DAA's een voordeel ten opzichte van de andere DAA combinaties doordat geen ribavirine hoeft te worden toegevoegd.

Budget impact analyse

De apotheek inkooprij (AIP) voor Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) bedraagt volgens Gilead € 17.000,- (exclusief BTW) per verpakking voor 4 weken.¹⁰ Hiermee ligt de prijs van Vosevi® (€607 per dag) iets hoger dan andere combinatiebehandelingen met DAA's (Maviret® en Harvoni® beide € 547,60 per dag; Eplusa® €516,60 per dag; taxe november 2017).¹¹ Een behandeling van 8 weken met Vosevi® kost €34.000- en een behandeling van 12 weken €51.000,- op basis van de AIP.

Advies

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

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Referenties

Zorginstituut Nederland
Zorg I

¹ Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. Versie april 2017. Geraadpleegd in november 2017 via <https://www.mdl.nl/hcv-richtsnoer>.

² EMA London. EPAR Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). Autorisatie datum 26 juli 2017 en voor het eerst gepubliceerd op 22 september 2017. Geraadpleegd in november 2017 via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004350/human_med_002153.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

³ EMA London. SmPC Vosevi® (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). Autorisatie datum 26 juli 2017 en voor het eerst gepubliceerd op 22 september 2017. Geraadpleegd in november 2017 via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004350/human_med_002153.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 Zorginstituut Nederland Diemen. GVS-beoordeling Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir). 7 november 2016. Beschikbaar via:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/11/07/sofosbuvir-velpatasvir-epclusa-bij-chronische-hepatitis-c>

⁶ 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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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>

¹⁰ Gilead BV. Vergoedingsdossier Vosevi®. 25 september 2017.

¹¹ Z-index. G-standaard, taxe van november 2017.

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Bijlage 1

Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten

De werkzaamheid van Vosevi® (SOF/VEL/VOX) is onderzocht in vier fase 3 onderzoeken (de POLARIS studies) met patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV. Twee onderzoeken zijn uitgevoerd met patiënten die eerder zijn behandeld met DAA's en hebben gefaald (POLARIS-1 en POLARIS-4; Bourlière et al 2017) en twee andere onderzoeken bestuderen HCV patiënten (Genotype 1 tot en met 6 met of zonder cirrose) die niet eerder zijn behandeld met DAA's (POLARIS-2 en POLARIS-3; Jacobsen et al 2017) [1,2].

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

De belangrijkste bevindingen van deze studies zijn hieronder weergegeven:

Studie	Patiënt	I/C (interventie/controle)	opmerkingen	SVR12
<i>Therapie ervaren (TE) patiënten</i>				
POLARIS-1 (gerandomiseerd dubbel blind) ¹	Eerder behandeld met NS5a remmer*; GT1-6 ±cirrose	- SOF/VEL/VOX 12wk n=263 - Placebo 12wk n=152; alleen GT1 patiënten	GT1 gerandomiseerd en 1:1 verdeeld tussen beide armen (I en C); GT2-6 patiënten worden alleen behandeld met SOF/VEL/VOX.	I: 96% (253/263) C: 0% (SVR4; placebo)
POLARIS-4 (open label) ¹	Eerder behandeld met DAA's#; GT1-6 ±cirrose	- SOF/VEL/VOX 12wk n=182 - SOF/VEL 12wk n=151	GT1-3 gerandomiseerd (1:1) GT4-6 alleen in de interventie groep	I: 98% (178/182; 95%BI: 95-99) C: 90% (136/151; 95%BI: 84-94)
<i>Therapie naïeve (TN) patiënten</i>				
POLARIS-2 (open label) Fout! Iadwijzer niet gedefinieerd. ²	GT3 zonder cirrose; de rest (GT 1 2 4 5 6) ±cirrose	- SOF/VEL/VOX 8wk n=501 - SOF/VEL 12wk; n=440	GT1-4 gerandomiseerd GT5-6 alleen in de interventiegroep	I: 95% (477/501) C: 98% (432/440) Non- inferioriteit (marge 5%)
POLARIS-3 (open label) ²	GT3 met cirrose	- SOF/VEL/VOX 8wk n=110 - SOF/VEL 12wk; n=109	Gerandomiseerd 1:1 (alleen GT3)	I: 96% (106/110) C: 96% (105/109)

* Bij POLARIS-1: De eerdere (gefaald) behandelingen met NS5a-remmers waren: ledipasvir 51%; daclatasvir 27%; ombitasvir 11%.

Bij POLARIS-4: De eerdere (gefaalde) behandelingen met DAA's waren: NS5a remmer plus NS3 remmer 25%; NS5b remmer 73%; NS3 remmer 2%. 85% van de patiënten hadden sofosbuvir (een NS5b remmer) gekregen als onderdeel van hun niet-succesvolle behandeling.

Therapie ervaren patiënten

Bij HCV patiënten die faalden op een eerdere behandeling met DAA's (NS5a en/of NS3 bevattend regime) claimt de fabrikant een therapeutische meerwaarde van Vosevi® ten opzichte van een behandeling met alternatieve DAA's. Volgens de HCV richtsnoer is er nog weinig ervaring met patiënten die gefaald hebben op een eerder behandeling met DAA's. De richtsnoer vermeldt hierbij een uitgebreide tabel met 11 mogelijke behandelopties uit de Europese richtlijn (EASL richtlijn; 2016). [3]

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Volgens de fabrikant bereikte 4% van de patiënten geen SVR12 na een initiële DAA regime. Uitgaande van een schatting van 900 HCV-patiënten in 2018 zullen 36 patiënten in aanmerking komen voor een herbehandeling. Vosevi® kan voor een deel van deze patiënten, nl die gefaald hebben op NS5a-en/of NS3 bevattende DAA's, een voordeel hebben ten opzichte van de andere DAA combinaties doordat geen ribavirine hoeft te worden toegevoegd. Daarnaast zijn er mogelijk enkele patiënten uit voorgaande jaren die die gefaald hebben op NS5a-en/of NS3 bevattende DAA's en niet virusvrij zijn na een herbehandeling.

In de POLARIS-1 en de POLARIS-4 studie is onderzocht of Vosevi® werkzaam is bij mensen die eerder zijn behandeld met DAA's. Dat blijkt het geval. Bij mensen die hebben gefaald op een behandeling met een NS5a-remmer (POLARIS-1; ledipasvir, daclatasvir of ombitasvir) of andere DAA's (met name met sofosbuvir, een NS5b remmer; POLARIS-4) is een behandeling van 12 weken met Vosevi® (SOF/VEL/VOX) effectief gebleken. Dit geldt ook voor een behandeling met Eplusa® (SOF/VEL) gedurende 12 weken, al is de bereikte SVR12 lager (90% i.p.v. 98%). Of er een significant verschil is tussen deze 2 behandelarmen is niet onderzocht in de studie. Het is ook niet duidelijk waarom in de studiearm met SOF/VEL als controle groep niet is gekozen voor de combinatie met ribavirine. In de ASTRAL-4 studie (Curry et al.) is namelijk aangetoond dat het toevoegen van ribavirine aan de behandeling van 12 weken met SOF/VEL leidt tot betere behandelresultaten [4]. Ook in de HCV-richtsnoer wordt bij patiënten na falen van een DAA aanbevolen SOF/VEL+ribavirine te gebruiken.

Een belangrijke oorzaak voor falen van de therapie is het ontstaan van resistentie. Bij herbehandeling met andere middelen dient men bij het samenstellen van de nieuwe combinatie hier rekening mee te houden. Het richtsnoer adviseert daarom voor de behandeling van patiënten die hebben gefaald op een DAA, contact op te nemen met een HCV expert centrum voor advies en resistentiebepaling.

Behalve SOF/VEL/VOX (Vosevi®) of SOF/VEL (Eplusa®) zijn ook andere combinatie DAA's onderzocht en effectief gebleken bij therapie ervaren patiënten: sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®) 12 weken in de ION-2 studie [5] met GT1 patiënten waarvan sommige met cirrose, sofosbuvir plus daclatasvir (Daklinza®) 12 weken bij therapie ervaren GT3 patiënten in de ALLY-3 studie [6]. Ook het recentelijk op de markt gekomen glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®) is bestemd voor eerder behandelde patiënten met HCV. De aanbevolen behandelduur bij GT3 is 16 weken, bij de andere genotypen 8 weken (zonder cirrose) of 12 weken (met cirrose). Maviret® wordt echter niet aanbevolen voor de herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan NS3/4A- en/of NS5A-remmers [7].

Conclusie. Er zijn meer combinaties met DAA's die kunnen worden toegepast bij therapie ervaren patiënten met een chronische HCV infectie. De keuze voor een bepaalde behandeling is afhankelijk van meerdere factoren zoals de resistentiebepaling. Bij de kleine groep patiënten die faalden op een eerste behandeling met NS5a en/of NS3 bevattend regime heeft de combinatie SOF/VEL/VOX (Vosevi®) het voordeel dat geen ribavirine hoeft te worden

toegevoegd.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Therapie naïeve patiënten

Bij HCV patiënten die niet eerder zijn behandeld (POLARIS-2 en -3 studie; GT1-6; wel of geen cirrose) leidt een behandeling van 8 weken met Vosevi® tot een SVR12 van 95% of meer. Dit is niet inferieur aan de standaardbehandeling met andere combinaties van DAA's.

Bij de behandeling van therapie naïeve patiënten met HCV is Vosevi® even effectief als de standaardbehandeling.

Ongunstige effecten

De beoordeling van de veiligheid van Vosevi® door de registratieautoriteit is gebaseerd op gegevens van klinische fase 2- en 3-onderzoeken waarin 1543 patiënten gedurende 8 of 12 weken sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir hebben kregen. Het percentage patiënten dat de behandeling definitief staakte als gevolg van bijwerkingen is laag te noemen: slechts 1 patiënt (1/1056 is 0,1%) die gedurende 8 weken sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir kreeg staakte de behandeling definitief vanwege bijwerkingen. Dat is bij niemand het geval die sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir gedurende 12 weken hebben gekregen.

Verder zijn er gevallen van ernstige bradycardie en hartblok waargenomen wanneer sofosbuvir, gebruikt in combinatie met een ander direct werkend antiviraal middel (DAA), gelijktijdig wordt gebruikt met amiodaron en/of andere geneesmiddelen die de hartslag vertragen. Deze bijwerking kan verwacht worden bij alle combinaties met sofosbuvir.

De orale behandeling met Vosevi® wordt in het algemeen goed verdragen, vergelijkbaar met die van Eplusa®.

Referenties

- [1] Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir for previously treated HCV infection. NEJM, 2017
- [2] Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, et al. Efficacy of 8 weeks of sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir in patients with chronic HCV infection: 2 phase 3 randomized trials. Gastroenterology 2017 accepted
- [3] Richtsnoer behandeling hepatitis C infectie. Versie april 2017. Geraadpleegd in november 2017 via <https://www.mdl.nl/hcv-richtsnoer>.
- [4] Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. N Engl J Med 2015;373:2618-2628
- [5] Afdhal, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. NEJM. 2014 Apr 17;370(16):1483-93.
- [6] Nelson, et al. All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study, Hepatology. 2015 Apr;61(4):1127-35.
- [7] EMA London. SmPC Maviret (glecaprevir/pibrentasvir) versie 17 augustus 2017. Geraadpleegd in december 2017 via

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004430/human_med_002151.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
16 januari 2018

Onze referentie
2017054311

Bijlage 2

NS5a remmer	NS5b remmer	NS3-4a remmer
daclatasvir	sofosbuvir	simeprevir
ledipasvir		
ombitasvir	dasabuvir	paritaprevir/r
elbasvir		grazoprevir
velpatasvir		voxilaprevir
pibretasvir		glecaprevir