



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**  
Mw. Dr. J.M. van der Waal

2021042172

Datum 1 december 2021  
Betreft GVS-beoordeling Rukobia® (fostemsavir)

**Zaaknummer**  
2021040004

**Onze referentie**  
2021042172

**Uw referentie**  
CIBG-21-02629

**Uw brief van**  
12 oktober 2021

Geachte heer Blokhuis,

In uw brief van 12 oktober jl. (CIBG-21-02629) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product Rukobia® 600 mg tablet met verlengde afgifte kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).

De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het 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.

Zolang het aparte vergoedingsbeleid voor de hiv-remmende geneesmiddelen door het ministerie wordt gehandhaafd, zal het Zorginstituut in voorkomende gevallen bij de beoordeling van een hiv-remmer voor opname in het GVS (dus voor een plaatsing op bijlage 1B van de Rzv), een verkorte rapportage in de vorm van een briefrapport opstellen.

#### Uitgangspunten van de beoordeling

Rukobia® bevat per tablet 600mg fostemsavir, een antiretroviraal middel met een nieuw werkingsmechanisme ten opzichte van de huidige hiv-remmende geneesmiddelen. Fostemsavir is een middel uit een nieuwe therapeutische klasse, het betreft een aanhechtingsremmer.

Rukobia®/fostemsavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1 infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen.<sup>1 2</sup>

De aanbevolen dosering is twee maal per dag 600 mg.

De registratiehouder claimt dat dit middel in combinatie met andere antiretrovirale middelen, een therapeutische meerwaarde heeft voor de behandeling van volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1-infectie voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen. De aanvraag betreft een plaatsing van Rukobia® op bijlage 1B van de Rzv.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 november 2021

**Onze referentie**  
2021042172

#### Behandeling van hiv-1 infectie bij therapie-ervaren patiënten <sup>3 4 5</sup>

De behandeling van hiv met een combinatie van antiretrovirale therapie (cART) is gericht op maximale en langdurige virologische onderdrukking met herstel en behoud van afweerfuncties en voorkómen van virusoverdracht. Op lange termijn wordt hiermee het voorkómen van progressie naar aids en aids-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit nagestreefd.

Bij onvoldoende effect van cART ondanks goede therapietrouw wordt op basis van resistentieonderzoek de therapie aangepast. Bij virologisch falen wordt geadviseerd zo snel mogelijk een nieuwe cART samen te stellen, bestaande uit bij voorkeur drie werkzame middelen. Vanwege de kans op resistentie wordt toevoegen van één nieuw werkzaam middel aan een falend regime ontraden. Terughoudendheid in aanpassing van cART is gewenst als slechts één nieuw werkzaam middel beschikbaar is en er geen klinische progressie van de ziekte is, en bij aantal CD4+ > 200 cellen/mm<sup>3</sup>.

In de behandelrichtlijn zijn fostemsavir en ibalizumab (ibalizumab is nog niet verkrijgbaar in Nederland) genoemd als opties bij patiënten met chronische viremie die onvoldoende behandelopties hebben om een volledig onderdrukkend cART samen te stellen.<sup>4</sup>

#### **Inhoudelijke beoordeling**

Voor de onderbouwing van de therapeutische waarde van fostemsavir bij zwaar voorbehandelde hiv-1 patiënten zijn resultaten van de BRIGHTE-studie beschikbaar.<sup>6 7</sup>

In een multicenter fase 3-onderzoek waren 371 zwaar ART-ervaren deelnemers onderzocht die multiresistente hiv-1 hadden en die virologisch falen ondervonden. De deelnemers werden ingedeeld in twee cohorten, op basis van hun resterende behandelingsopties.

- Het gerandomiseerde cohort (n=272) omvatte patiënten met ten minste één volledig actief, goedgekeurd ART-middel in ten minste één maar niet meer dan twee klassen. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar fostemsavir (oraal; 600 mg tweemaal daags) of placebo gedurende 8 dagen, gevolgd door open-label fostemsavir plus geoptimaliseerde achtergrond-ART.
- In het niet-gerandomiseerde cohort (n=99) werden deelnemers zonder resterende ART-opties gestart op open-label fostemsavir (oraal 600 mg tweemaal daags) plus geoptimaliseerde achtergrond-ART op dag 1.

Het primaire eindpunt voor het gerandomiseerde cohort was verandering in *viral load* op dag 8 ten opzichte van baseline. In de fostemsavir-groep was de gemiddelde afname van de *viral load*  $0,79 \pm 0,05 \log_{10}$  kopieën/ml versus  $0,17 \pm 0,008 \log_{10}$  kopieën/ml in de placebogroep ( $P < 0,001$ ).

In week 96 (allen behandeld met fostemsavir) had 60% van de deelnemers in het gerandomiseerde cohort en 37% van degenen in het niet-gerandomiseerde cohort een *viral load* van <40 kopieën/ml, met een gemiddelde CD4-toename van

respectievelijk 205 cellen/mm<sup>3</sup> en 119 cellen/mm<sup>3</sup>.

In het gerandomiseerde cohort namen de percentages van virologische suppressie (hiv-1 RNA <40 kopieën per ml) toe van 53% (144/272) in week 24 tot 60% (163/272) in week 96. Responspercentages in het niet-gerandomiseerde cohort waren 37% (37/99) in week 24 en week 96.

De gemiddelde toename in CD4-cellen vanaf baseline tot week 96 was 205 cellen/L (SD 191) in het gerandomiseerde cohort en 119 cellen/μL (SD 202) in het niet-gerandomiseerde cohort.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
29 november 2021

**Onze referentie**  
2021042172

In een aantal gevallen (26/371; 7%) leidden bijwerkingen tot het staken van de behandeling. 12/272 (4%) mensen in het gerandomiseerde cohort en 17/99 (17%) in het niet-gerandomiseerde cohort stierven; de mediane baseline CD4-telling voor deelnemers die stierven was 11 cellen per μL.

De meest ernstige bijwerking was het immuunreactiveringssyndroom (frequentie 1%-10%).<sup>1</sup> De vaakst waargenomen bijwerkingen tijdens de behandeling waren diarree (24%), hoofdpijn (17%), misselijkheid (15%), huiduitslag (12%), buikpijn (12%) en braken (11%).

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat fostemsavir in combinatie met andere antiretrovirale middelen een therapeutische meerwaarde heeft in vergelijking met placebo, bij volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1 infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen.

#### FK-advies

Fostemsavir heeft geen plaats in de behandeling van therapie-naïeve volwassenen met HIV-1, maar kan worden toegepast bij zwaar voorbehandelde volwassenen. De antiretrovirale therapie bij voorbehandelde (therapie-ervaren) patiënten met HIV-1 infectie is sterk individueel gericht. Het basisprincipe van een switch naar een andere combinatiebehandeling is het herstellen of handhaven van een virusonderdrukking zonder toekomstige behandelopties (te veel) in gevaar te brengen.

Fostemsavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, kan worden toegepast bij de behandeling van volwassenen met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1 infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen.

#### **BIA**

Naar verwachting zullen 33 patiënten in aanmerking komen voor fostemsavir. Dit aantal is gesuggereerd in een adviesraad met klinische experts (georganiseerd door de registratiehouder), waarin zij aangaven dat gemiddeld 0 tot 5 patiënten per groot behandelcentrum en gemiddeld 1 patiënt per klein behandelcentrum in aanmerking komen. Met 6 grote behandelcentra en 18 kleinere behandelcentra, komt het totaal aantal patiënten uit op 33  $\left(\frac{(0+5)}{2} \times 6 + 18\right)$ .

Er wordt uitgegaan van 100% marktpenetratie. Naar verwachting zal er bij de meeste patiënten geen substitutie van een ander antiretroviraal middel plaatsvinden. Op basis van de apotheekinkoopprijs per tablet (600 mg) van €51,67, een inname van 2 tabletten per dag en een levenslange behandelduur, bedragen de totale kosten per patiënt per jaar €37.719  $(51,67 \times 2 \times 365)$ . De toevoeging van fostemsavir aan het GVS zal hiermee resulteren in een budgetimpact €1,2 miljoen.

### Advies van Zorginstituut Nederland

Rukobia® (fostemsavir) kan worden opgenomen in het GVS op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Voor alle anti-retrovirale geneesmiddelen is voorwaarde 8 van toepassing:

- Uitsluitend voor een verzekerde die voor behandeling met zo'n geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Geneesmiddelenwet is geregistreerd, met dien verstande dat dit geneesmiddel niet tot de verzekerde prestaties behoort indien het wordt gebruikt als pre-expositie profylaxe ter vermindering van de kans op een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus.

Daarnaast adviseren we voor fostemsavir de volgende nadere voorwaarde:

- Uitsluitend voor een verzekerde met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, hiv-1 infectie, voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**

29 november 2021

**Onze referentie**

2021042172

<sup>1</sup> EMA Amsterdam 2021. SmPC Rukobia®. Geraadpleegd in november 2021 via [https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/orfs/f?p=111:3::SEARCH:::PO\\_DOMAIN,PO\\_LANG,P3\\_RVG1:H,NL,126217](https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/orfs/f?p=111:3::SEARCH:::PO_DOMAIN,PO_LANG,P3_RVG1:H,NL,126217)

<sup>2</sup> EMA Amsterdam 2021. EPAR Rukobia®, Geraadpleegd in november 2021 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rukobia>

<sup>3</sup> NVHB. Richtlijn HIV behandeling Nederlandse vereniging van HIV behandelaren. 2021.

<sup>4</sup> DHHS. HIV treatment clinical guidelines by the Department of Health and Human Services (DHHS) of the United states. 2021. Geraadpleegd in november 2021 via <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/virologic-failure?view=full>

<sup>5</sup> FK. ([https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hiv\\_infectie](https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hiv_infectie))

<sup>6</sup> Kozal M, Aberg J, Pialoux G, et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. The New England journal of medicine. 2020;382(13):1232-43. Inclusief supplement.

<sup>7</sup> Lataillade M, Lalezari JP, Kozal M, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced individuals: week 96 results of the phase 3 BRIGHT study. The lancet HIV. 2020;7(11):e740-e51. Inclusief supplement.