



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022030938

Datum 22 september 2022
Betreft GVS-beoordeling lenacapavir (Sunlenca®)

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. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

Zaaknummer

2022012865

Onze referentie

2022030938

Uw referentie

CIBG-22-04193

Uw brief van

2 augustus 2022

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 2 augustus 2022 (CIBG-22-04193) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel lenacapavir (Sunlenca®; filmomhulde tablet en injectievloeistof) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Lenacapavir is beoordeeld via de parallelle procedure.¹

Geregistreerde indicatie Sunlenca®:²

Lenacapavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is geïndiceerd 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 registratiehouder vraagt om opname van dit middel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Uitgangspunten van de beoordeling

Parallelle procedure CBG-ZIN

Een parallelle procedure houdt in dat het vergoedingstraject wordt gestart terwijl het registratietraject nog niet was afgerond. Geneesmiddelen die deze parallelle procedures doorlopen, in plaats van de huidige sequentiële procedures, komen hierdoor sneller beschikbaar voor de patiënt. De EMA registratie van lenacapavir (Sunlenca®) is op 25 augustus 2022 gepubliceerd op de website van de EMA. Dit is normaal gesproken het moment dat een vergoedingsdossier kan worden ingediend. Vanwege de parallelle procedure kan het Zorginstituut nu snel na registratie een advies geven over de vergoeding.

Vergoedingsbeleid hiv-remmende geneesmiddelen

De hiv-remmende geneesmiddelen hebben sinds het jaar 2000 een bijzondere plaats in het GVS. Eén van uw ambtsvoorgangers heeft op 30 maart 2000

¹ Zorginstituut Nederland Diemen. Parallelle procedure CBG-ZIN. Te raadplegen via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/parallelle-procedure>

² EMA Amsterdam 2022. SmPC Sunlenca. Geraadpleegd op 1 september 2022 via https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunlenca-epar-product-information_nl.pdf

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 (Rzv). Voor deze producten is geen farmaco-economische evaluatie vereist. Een beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid is hierdoor niet aan de orde.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
22 september 2022

Onze referentie
2022030938

Bij de consultatie stelt de beroepsgroep wederom de vraag of het bijzondere vergoedingsbeleid voor hiv-remmende geneesmiddelen heroverwogen zou moeten worden. Het Zorginstituut deelt deze opvatting. Gezien de ontwikkelingen op het gebied van hiv-remmende geneesmiddelen is de noodzaak van een apart vergoedingsbeleid anno 2022 minder voor de hand liggend dan in 2000. In ons signalement hiv-remmende geneesmiddelen uit 2011 heeft het Zorginstituut al een aantal opties verkend.³ Ik geef u nogmaals in overweging het aparte vergoedingsbeleid ten aanzien van de hiv-remmende geneesmiddelen te herzien.

Lenacapavir (Sunlenca®) ^{2 4}

Lenacapavir is een hiv-remmend geneesmiddel met een nieuw werkingsmechanisme. Het is een selectieve remmer van de hiv-1-capsidefunctie. Behandeling met dit middel leidt tot misvormde kapsels (capsiden) van het virus. Lenacapavir is beschikbaar in injectievloeistof voor subcutane toediening. Voor de initiatiefase zijn filmomhulde tabletten beschikbaar.

Elke injectieflacon van 1,5 ml bevat lenacapavir natrium overeenkomend met 464 mg lenacapavir. Een verpakking bevat 2 flacons.

Elke filmomhulde tablet bevat lenacapavir natrium, equivalent aan 300 mg lenacapavir. Een verpakking bevat 5 filmomhulde tabletten, voldoende voor de initiële behandeling.

Aanbevolen dosering initiatiefase: op dag 1 en dag 2 eenmaal per dag 600 mg lenacapavir oraal en op dag 8 300 mg (*oral lead-in*); op dag 15 subcutaan lenacapavir (927 mg als 2 injecties van 1,5 ml toegediend op twee verschillende plaatsen in de buik).

Aanbevolen dosering onderhoudsfase: subcutaan lenacapavir (927 mg lenacapavir via 2 injecties van 1,5 ml), toegediend eens in de 6 maanden (26 weken) vanaf de datum van de laatste injectie (± 2 weken).

Opmerking: lenacapavir is niet geregistreerd als monotherapie. Dit middel dient alleen gebruikt te worden in combinatie met andere antiretrovirale middelen (geoptimaliseerde achtergrond behandeling).

Inhoudelijke beoordeling

De registratiehouder claimt dat lenacapavir, voor de geregistreerde indicatie, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo. Verder claimt de registratiehouder dat lenacapavir een therapeutisch gelijke waarde heeft in vergelijking met fostemsavir (Rukobia®). Het Zorginstituut heeft in 2021 een GVS-advies over fostemsavir uitgebracht.⁵

³ Zorginstituut Nederland. Diemen. 2011. Signalement hiv-remmende geneesmiddelen. Te raadplegen via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2011/05/30/signalement-hiv-remmende-geneesmiddelen>

⁴ EMA Amsterdam 2022. EPAR Sunlenca. Geraadpleegd op 1 september 2022 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunlenca>

⁵ Zorginstituut Nederland Diemen 2021. GVS-advies fostemsavir (Rukobia®) bij hiv-1 infectie. Te raadplegen via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/12/01/gvs-advies-fostemsavir-rukobia-bij-hiv-1-infectie>

Voor de onderbouwing van de gunstige en ongunstige effecten van lenacapavir bij volwassen patiënten met een multiresistente hiv-1 infectie heeft de registratiehouder gegevens aangeleverd van de belangrijkste klinische studie, de CAPELLA studie.⁶ Aanvullende data over deze studie, zoals meegenomen in de EPAR is ook onderdeel van dit dossier.⁴

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
22 september 2022

Onze referentie
2022030938

De CAPELLA studie is een gedeeltelijk gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter studie met in totaal 72 patiënten (verdeeld in twee cohorten) met multiresistent hiv-1-infectie.

De inclusiecriteria van deze fase 3 studie zijn als volgt:

- 12 jaar of ouder met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg,
- gedurende ten minste 8 weken een stabiele, falende medicamenteuze behandeling (met een plasma hiv-1-RNA-niveau ≥ 400 kopieën per milliliter),
- met gedocumenteerde resistentie tegen ten minste twee antiretrovirale geneesmiddelen van ten minste drie van de vier hoofdklassen (nucleoside reverse-transcriptaseremmers, niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmers, proteaseremmers en integraseremmers),
- tot niet meer dan twee volledig actieve antiretrovirale geneesmiddelen uit de vier hoofdklassen die effectief zouden kunnen worden gecombineerd.

Cohort 1: patiënten werden gerandomiseerd ingedeeld in de groep met oraal lenacapavir (n=24) of placebo (n=12). De interventiegroep werd behandeld met lenacapavir tabletten (op dag 1/2/8 met 600/600/300 mg per dag) en de controle groep met placebo tabletten (*oral lead-in*). Naast de studiemedicatie gebruikten alle patiënten nog hun bestaande, falende therapie gedurende 14 dagen; in de studie wordt dit ook de functionele monotherapie genoemd.

In de onderhoudsperiode, beginnend op dag 15, kregen patiënten in de lenacapavir-groep eenmaal per 6 maanden subcutaan lenacapavir. Patiënten uit de placebogroep startten op dag 15 met lenacapavir tabletten (*oral lead-in*), gevolgd door subcutaan lenacapavir. Tijdens de behandeling met lenacapavir injecties kregen alle patiënten een geoptimaliseerde achtergrondtherapie.

Cohort 2: alle patiënten (n=36) kregen direct open-label orale lenacapavir (*oral lead-in*) met geoptimaliseerde achtergrondtherapie; subcutaan lenacapavir werd vervolgens eenmaal per 6 maanden toegediend vanaf dag 15.

Het primaire eindpunt van de studie was het percentage patiënten in cohort 1 met een afname t.o.v. baseline in plasma hiv-1 RNA van $\geq 0,5 \log_{10}$ kopieën per milliliter aan het einde van de *oral lead-in* (dag 15). Een belangrijk secundair eindpunt was het percentage patiënten in cohort 1 met een hiv-1 RNA van < 50 kopieën per milliliter op week 26 en week 52.

Uitkomsten klinische studie

In totaal werden 72 patiënten (mediane leeftijd: 52 jaar) onderzocht in de CAPELLA-studie, waarvan 36 in cohort 1 (lenacapavir n=24; placebo n=12).⁶ In cohort 1 werd een afname van ten minste $0,5 \log_{10}$ kopieën per milliliter in plasma hiv-1 RNA op dag 15 waargenomen bij 21 van de 24 patiënten (88%) in de lenacapavir-groep, en bij 2 van de 12 patiënten (17%) in de placebogroep

⁶ Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1793-1803. Plus supplementary appendix.

(absoluut verschil: 71 procentpunten; 95% betrouwbaarheidsinterval: 35 tot 90; $P < 0,001$).⁶ In week 26 werd een plasma hiv-1 RNA van minder dan 50 kopieën per milliliter gemeld bij 29 van de 36 patiënten (81%) van cohort 1 (95%BI: 64-92). In cohort 2 was dat bij 83% van de patiënten het geval. Resultaten op week 52 (zie EPAR) laat een vergelijkbaar beeld zien van de virale onderdrukking.⁴

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
22 september 2022

Onze referentie
2022030938

In totaal vertoonden 19 van de 72 patiënten (11 in cohort 1 en 8 in cohort 2) resistentie en zij werden vervolgens onderzocht op het ontstaan van resistentie tegen capsideremmer. Tijdens de onderhoudsperiode ontwikkelden zich lenacapavir-geassocieerde capsidesubstituties bij 8 van de 19 patiënten die resistentie hadden (4 in cohort 1 [1 in de lenacapavir groep en 3 in de placebo groep] en 4 in cohort 2).⁶

De meest voorkomende bijwerkingen van lenacapavir bij zwaar voorbehandelde volwassen patiënten met hiv waren reacties op de injectieplaats (63%) en misselijkheid (4%).²

Bespreking

In de CAPELLA studie werd bij 47% van de patiënten in cohort 1 (n=36) resistentie gemeld tegen alle vier de belangrijkste klassen van antiretrovirale medicatie. Verder zijn veel van de patiënten uitbehandeld met de groep van integraseremmers (54%) en proteaseremmers (42%), terwijl andere patiënten resistentie hadden tegen middelen die recentelijk zijn goedgekeurd voor zwaar behandelde volwassenen (ibalizumab bij 11 van de 33 patiënten [33%] en fostemsavir bij 10 van 33 [30%]).⁵ Van de 36 proefpersonen hadden 6 patiënten (17%) geen volledig actief antiretroviraal middel meer in hun geoptimaliseerde achtergrondtherapie.

Na de *oral lead-in* fase met tabletten (dag 15) is bij 21/24 (88%) patiënten uit de lenacapavirgroep de primaire uitkomstmaat bereikt, dat wil zeggen een reductie van ten minste $0,5 \log_{10}$ kopieën per milliliter in hiv-1 RNA. In de placebogroep is dat het geval bij 2/12 (17%) patiënten. Tussen deze twee onderzochte groepen is een statistisch significant verschil gemeten van 71%.

Dus: Bij volwassen patiënten met multiresistente hiv-1 infectie die virologisch falen ondervonden is het toevoegen van lenacapavir aan de behandeling effectief gebleken in vergelijking met placebo. Hiermee heeft lenacapavir een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

Naast een directe vergelijking met placebo is door de registratiehouder ook getracht een indirecte vergelijking te maken tussen lenacapavir en fostemsavir. Aangezien de behandeling van patiënten met multiresistente hiv-1-infectie sterk individueel is gericht, is een (indirecte) vergelijking tussen deze twee middelen lastig. De patiëntkarakteristieken zijn divers van aard en ook het aantal resterende behandelopties verschilt per individu. De beschikbare studiegegevens van lenacapavir zijn beperkt. Zo bevat de CAPELLA studie data van slechts 72 patiënten die nu maximaal twee keer met subcutaan lenacapavir zijn behandeld. Daarnaast verschillen de uitkomstmaten tussen de CAPELLA studie (lenacapavir) en de BRIGHT studie (fostemsavir), zoals een plasma hiv-1 RNA van <50 kopieën/ml versus een plasma hiv-1 RNA van <40 kopieën/ml. Dit maakt een indirecte vergelijking lastig. Beide middelen zijn werkzaam gebleken ten opzichte van placebo bij de beoogde patiëntenpopulatie van volwassenen met multiresistente hiv-1-infectie voor wie het anders niet mogelijk is om een

onderdrukkend antiviraal regime samen te stellen. Door het ontbreken van een direct vergelijkend onderzoek van lenacapavir met fostemsavir is een gefundeerd uitspraak over de therapeutische plaatsbepaling tussen deze twee middelen niet mogelijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
22 september 2022

Onze referentie
2022030938

Tot slot

- Hoewel de subcutane toediening van lenacapavir eens in de 6 maanden is, is therapietrouw nog steeds een belangrijk issue. Het dagelijks gebruik van de achtergrondbehandeling buiten lenacapavir blijft cruciaal.
- Voor een gepast gebruik van lenacapavir heeft de behandelend arts een belangrijke rol bijvoorbeeld om de juiste start- en stopcriteria toe te passen.
- Lenacapavir is niet geregistreerd voor een toepassing bij therapie-naïeve patiënten met hiv-1, bij hiv-2 infectie, als pre-expositie profylaxe of als combinatiebehandeling met fostemsavir. De effectiviteit van deze toepassingen is niet aangetoond.

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat lenacapavir bij de beoordeelde indicatie voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk.

FK-advies

Lenacapavir 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 de virusonderdrukking zonder toekomstige behandelopties (te veel) in gevaar te brengen.

Lenacapavir, 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.

Budgetimpactanalyse (BIA)

Naar verwachting zullen 33 patiënten in aanmerking komen voor lenacapavir of fostemsavir. Dit aantal werd al eind 2021 geschat in de BIA van fostemsavir en blijkt nog steeds actueel. De destijds geconsulteerde klinische expertgroep gaf aan 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 in Nederland komt het totaal aantal patiënten uit op 33 ($((0+5)/2*6)+18$). De registratiehouder van lenacapavir heeft een extra analyse laten doen door Stichting HIV Monitoring (SHM) en daaruit werden 26 patiënten geïdentificeerd die voor fostemsavir of lenacapavir in aanmerking zouden komen. SHM gaf aan dat dit wellicht een kleine onderschatting is en ook de door de registratiehouder geconsulteerde klinisch experts gaven aan dat 26-33 patiënten een realistisch aantal is. Patiënten stromen gemiddeld halverwege het jaar in (in jaar 1 50% van de totale kosten per jaar). Aangenomen wordt dat de marktpenetratie van middelen met een nieuw werkingsmechanisme (lenacapavir of fostemsavir) 50% is in het eerste jaar, 75% in het tweede jaar en 85% in het derde jaar. Het marktaandeel daarbinnen van lenacapavir is dan 80% en fostemsavir 20% in de base case en 90% versus 10% in een maximaal scenario. In een situatie zonder lenacapavir zouden alle patiënten met multiresistente hiv-1-infectie waarvoor de arts besluit

een andere hiv-remmer met een nieuw werkingsmechanisme in te zetten fostemsavir ontvangen. Lenacapavir substitueert dus fostemsavir. Op basis van de apotheekinkoopprijs (AIP) van lenacapavir van € 3.143 per verpakking van 5 tabletten 300 mg en € 18.858 per verpakking van 2 flacons van 1,5 ml met 464 mg lenacapavir zijn de kosten per patiënt in het eerste jaar € 40.859 (5 tabletten van 300 mg plus 4 flacons van 1,5 ml) en in de daaropvolgende jaren € 37.716 (4 flacons van 1,5 ml per jaar). De totale kosten van fostemsavir zijn op basis van de apotheekinkoopprijs per tablet (600 mg) van € 51,67, een inname van 2 tabletten per dag en een levenslange behandelduur, € 37.719 (51,67*2*365) per patiënt per jaar. Omdat de kosten per patiënt per jaar van lenacapavir en fostemsavir vrijwel gelijk zijn, is de budgetimpact door toelating van lenacapavir verwaarloosbaar.

Er is in deze BIA geen rekening gehouden met eventuele toekomstige combinatie behandeling van beide middelen. Verder betreffen dit ook alleen de medicatiekosten; er is geen rekening gehouden met eventuele extra zorgkosten buiten het farmaciebudget. Lenacapavir moet subcutaan worden toegediend en vereist daardoor een medische handeling. Deze kosten – ook al zijn ze waarschijnlijk beperkt ten opzichte van de totale kosten – zijn nu dus buiten beschouwing gelaten.

Advies van Zorginstituut Nederland

Lenacapavir (Sunlenca®) kan worden opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

De nadere voorwaarden op bijlage 2 kunnen als volgt worden geformuleerd.

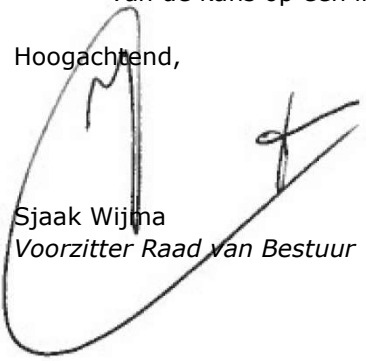
139. Fostemsavir, lenacapavir

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde

- a) met een, tegen meerdere geneesmiddelen resistente, infectie met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1), voor wie het anders niet mogelijk is om een suppressief antiviraal regime samen te stellen, en
- b) die geen combinatie gebruikt van fostemsavir met lenacapavir, en
- c) die dit middel niet gebruikt als pre-expositie profylaxe ter vermindering van de kans op een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus.

Hoogachtend,


Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
22 september 2022

Onze referentie
2022030938