



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2023020384

Datum 2 juni 2023
Betreft GVS-advies hepatitis B-vaccin (PreHevbri®)

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 1 mei 2023 (CIBG-23-05421) verzocht u Zorginstituut Nederland te toetsen of het hepatitis B-vaccin PreHevbri® kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U vroeg ons dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen. Het Zorginstituut heeft deze inhoudelijke beoordeling afgerond. De uitkomst daarvan treft u aan in het bijgaande GVS-rapport.

PreHevbri® is beschikbaar als suspensie voor intramusculaire injectie, elk dosis (1 ml) bevat 10 microgram hepatitis B-oppervlakteantigenen. Dit middel is geregistreerd voor de actieve immunisatie tegen infecties veroorzaakt door alle bekende subtypen van het hepatitis B-virus bij volwassenen. De primaire vaccinatie bevat drie doses binnen 6 maanden, toe te dienen op t=0, 1 en 6 maanden. Noodzaak voor een boostervaccinatie is niet vastgesteld.

Volgens de registratiehouder is PreHevbri® onderling vervangbaar met de hepatitis B-vaccins Engerix-B® en HBVAXPRO® en daarom kan PreHevbri® worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Uitkomst beoordeling

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat het hepatitis B-vaccin PreHevbri® onderling vervangbaar is met de vaccins die opgenomen zijn in het GVS cluster 0J07BCAP V, namelijk Engerix-B® en HBVAXPRO 10®.

De World Health Organisation (WHO) heeft voor de hepatitis B-vaccins geen DDD vastgesteld. De standaarddosis van PreHevbri® kan, overeenkomstig de andere hepatitis B-vaccins, worden gesteld op 1 dosis (1 ml) per dag.

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

M.J.S. de Vries

Zaaknummer

2023018338

Onze referentie

2023020384

Uw referentie

CIBG-23-05421

Uw brief van

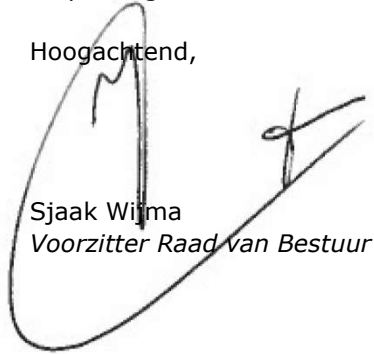
1 mei 2023

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om het hepatitis B-vaccin PreHevbri® op te nemen op bijlage 1A van de Rzv en wel in cluster 0J07BCAP V. De standaarddosis kan worden gesteld op 1 dosis (1 ml) per dag.

Verder zijn de bijlage 2 voorwaarden die gelden voor hepatitisvaccins ook van toepassing voor PreHevbri®.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

2 juni 2023

Onze referentie

2023020384



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport hepatitis B-vaccin (PreHevbri®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 17 mei 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023008593
Volgnummer	2023015834
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Hepatitis B-vaccin (PreHevbri®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Standaarddosering—10
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—10

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Voorstel voor een FK-advies—13

5 Literatuur—15

1 Inleiding

In de brief van 1 mei 2023 [CIBG-23-05421] verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een marginale toetsing uit te voeren over het geneesmiddel hepatitis B-vaccin (PreHevbri®).

1.1 Hepatitis B-vaccin (PreHevbri®)

*Samenstelling*¹

Een dosis (suspensie voor injectie, 1 ml) bevat 10 microgram hepatitis B-oppervlakteantigenen (S: 83%, pre-S2: 11% en pre-S1: 6%).

Het vaccin is geproduceerd behulp van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster en geadsorbeerd op 500 microgram Al³⁺ als aluminiumhydroxide, gehydrateerd.

Geregistreerde indicatie

PreHevbri® is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen infecties veroorzaakt door alle bekende subtypen van het hepatitis B-virus bij volwassenen.¹

Dosering

De primaire vaccinatie omvat drie doses (van telkens 1 ml), intramusculair toegediend volgens het volgende schema: de eerste dosis op een gekozen datum, de tweede dosis één maand na de eerste dosis, en de derde dosis zes maanden na de eerste dosis (0, 1 en 6 maand). Noodzaak voor een boostervaccinatie is niet vastgesteld.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van het hepatitis B-vaccin PreHevbri® stelt dat dit hepatitis B-vaccin onderling vervangbaar is met Engerix-B® en HBVAXPRO®, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster OJ07BCAP V, samen met de genoemde middelen.

Aan de vergoeding van hepatitis B-vaccins zijn nadere voorwaarden van toepassing.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

PreHevbri® (hepatitis B-vaccin) heeft als ATC-code J07BC01 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van hepatitis B-vaccins, gezuiverde antigenen.

Er zijn twee geneesmiddelen in het GVS opgenomen (in het cluster 0J07BCAP V) voor de indicatie 'actieve immunisatie tegen hepatitis-B virus bij volwassenen'.* **Engerix B®** en **HBVAXPRO 10®** zijn beide opgenomen in het cluster 0J07BCAP V van het GVS. Aan de vergoeding van hepatitis B-vaccins zijn nadere voorwaarden verbonden via bijlage 2 (tweede lid van onderdeel 4) van de Regeling zorgverzekering.

Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van PreHevbri® (hepatitis B-vaccin) komen de bovengenoemde twee hepatitis B-vaccins in aanmerking. De registratiehouder heeft gevraagd om opname van PreHevbri® in het cluster 0J07BCAP V.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

PreHevbri® is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen infecties veroorzaakt door alle bekende subtypen van het hepatitis B-virus bij volwassenen.

Engerix-B® is geïndiceerd bij personen die niet immuun zijn van 16 jaar en ouder, als actieve immunisatie tegen infectie met het hepatitis B-virus (HBV) veroorzaakt door alle bekende subtypes.²

HBVAXPRO 10® is geïndiceerd voor actieve immunisatie tegen hepatitis B-infecties veroorzaakt door alle bekende subtypes in personen van 16 jaar of ouder waarvan aangenomen wordt dat ze risico lopen op blootstelling aan het hepatitis B-virus.³

De twee hepatitis B-vaccins die zijn opgenomen in het GVS cluster 0J07BCAP V (namelijk Engerix-B® en HBVAXPRO 10®) zijn beide, evenals PreHevbri®, geïndiceerd voor de hoofdindicatie 'actieve immunisatie tegen hepatitis B-virus (alle subtypen) bij volwassenen'.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De twee vaccins opgenomen in het GVS cluster 0J07BCAP V worden intramusculair toegediend door middel van een injectie. Ook PreHevbri® kent deze

* In het GVS zijn meerdere producten met ATC-code J07BC01 opgenomen: Engerix-B®, Engerix-B junior®, HBVAXPRO® (5, 10 of 40 mcg HBsAg per wegwerpspuit) en Fendrix®.

- Engerix-B junior® vaccin (20 mcg HBsAg/ml; 0,5 ml) en HBVAXPRO 5® (10 mcg HBsAg/ml; 0,5 ml) zijn bestemd voor kinderen. Ze zijn om die reden ingedeeld in een kindercluster (0J07BCAP K).
- In het cluster 0J07BCBP V zijn opgenomen Fendrix® en HBVAXPRO 40®. Fendrix® is geregistreerd als actieve immunisatie tegen hepatitis B-virus (alle bekende subtypen) bij personen vanaf 15 jaar met onvoldoende werking van de nieren (inclusief de pre-hemodialyse en hemodialyse patiënten). HBVAXPRO 40® is geïndiceerd voor de actieve immunisatie tegen hepatitis B-infecties veroorzaakt door alle bekende subtypes in volwassen predialyse- en dialysepatiënten. Plaatsing van PreHevbri® in het cluster 0J07BCBP V is daarom niet passend.

toedieningsweg.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Zowel de vaccins opgenomen in het GVS cluster 0J07BCAP V, als PreHevbri® zijn bestemd voor een toepassing bij volwassenen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van hepatitis B-vaccin ten opzichte van de reeds beschikbare hepatitis B-vaccins. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

De effecten van PreHevbri® werd beoordeeld via een directe vergelijking met Engerix-B® in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische fase 3-onderzoeken onder volwassenen.^{4 5} PreHevbri® en Engerix-B® werden toegediend in een schema van drie doses in maand 0, 1 en 6. Het primaire eindpunt van de RCT voor immunogeniciteit was het serobeschermingsniveau (SPR), gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een anti-HBs-spiegel van ≥ 10 mIE/ml. De twee co-primaire analyses, die hiërarchisch werden getest, waren:

- 1 Toets voor non-inferioriteit van PreHevbri® ten opzichte van Engerix-B® op dag 196, vier weken na toediening van de derde dosis, bij alle volwassenen van 18 jaar en ouder (per protocol analyse). Non-inferioriteit werd als bereikt beschouwd als de ondergrens van het 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI) van het verschil in SPR (PreHevbri® min Engerix-B®) hoger lag dan -5 %.
- 2 Test voor superioriteit van PreHevbri® ten opzichte van Engerix-B® op dag 196 bij proefpersonen van een subgroep, namelijk mensen van 45 jaar en ouder. Superioriteit werd als bereikt beschouwd als de ondergrens van het 95 %-BI van het verschil in SPR (PreHevbri® min Engerix-B®) hoger lag dan 0 %.

De studie heeft beide co-primaire eindpunten bereikt.⁴

Het SPR bij proefpersonen van 18 jaar en ouder in de PreHevbri-groep (n=796) was niet inferieur aan het SPR in de Engerix B-groep (n=811) op dag 196 van de studie (91,4 % [95%BI: 89,1 tot 93,3] tegenover 76,5 % [95%BI: 73,2 tot 79,5]. Verschil: 14,9 % [95%BI: 11,2 tot 18,6]).

Het SPR bij mensen van 45 jaar en ouder in de PreHevbri-groep (n=625) was superieur aan het SPR in de Engerix B-groep (n=627) op dag 196 van de studie (89,4 % [95%BI: 86,8 tot 91,7] tegenover 73,1 % [95%BI: 69,4 tot 76,5]. Verschil 16,4% [95%BI:12,2 tot 20,7]).

Hiermee is aangetoond dat het gunstige effect van PreHevbri® op het SPR niet inferieur is aan die van Engerix B®. Omdat Engerix B® en HBVAXPRO 10® als onderling vervangbaar worden beschouwd is PreHevbri® indirect ook niet inferieur aan HBVAXPRO 10®.

Het Zorginstituut merkt hierbij op dat actieve immunisatie tegen het hepatitis B virus (HBV) als doel heeft het langdurig voorkómen van infectie met HBV.⁶ Een immunogeniciteitseindpunt zoals het serobeschermingsniveau is een surrogaat uitkomstmaat.

Dus de gunstige effecten van het hepatitis B-vaccin PreHevbri® komen overeen met die van Engerix-B® en HBVAXPRO 10®.

Ongunstige effecten

De beoordeling van de ongunstige effecten van PreHevbri® is gebaseerd op twee RCTs met in totaal 2920 volwassenen die ten minste één dosis PreHevbri® kreeg toegediend.

De meest voorkomende lokale reacties waren pijn op de injectieplaats (72,2 %), gevoeligheid (71,2 %) en jeuk (12,2 %). De meest voorkomende systemische reacties waren myalgie (41,7 %), vermoeidheid (37,5 %) en hoofdpijn (36,3 %).¹

Tijdens het onderzoek werden 51 ernstige ongunstige effecten (SAE's) gemeld door 45 deelnemers. Er waren 47 events bij 42 deelnemers in de PreHevbri-groep (2,0%) en 4 events bij 3 deelnemers in de Engerix B-groep (0,4%). Eén fatale SAE (plotselinge hartdood) werd 7 dagen na de eerste dosis (PreHevbri-groep) gemeld bij een deelnemer met een voorgeschiedenis van openhartoperaties. De onderzoeker beoordeelde de gebeurtenis als niet gerelateerd aan de vaccinatie. Er waren geen vaccin-gerelateerde SAE's tijdens het onderzoek gemeld. Na de databasevergrendeling werd een SAE van milde congenitale ankyloglossie gemeld bij een kind van een deelnemer die PreHevbri® kreeg, mogelijk gerelateerd aan het onderzochte vaccin.⁶

Dus de ongunstige effecten van PreHevbri® komen overeen met die van Engerix-B®, en hiermee (indirect vergeleken) met die van HBVAXPRO®.

Toepasbaarheid

Hepatitis B vaccins zijn gecontra-indiceerd bij een ernstige, met hoge koorts gepaard gaande ziekte of acute infectie. Bij mensen met verminderde afweer (immunodeficiëntie/ behandeling met immunosuppressiva) kan de respons verminderd zijn. Daarnaast kunnen (hulp)stoffen leiden tot overgevoeligheidsreacties.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de hepatitis B-vaccins PreHevbri®, Engerix-B® en HBVAXPRO 10® even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van de hepatitis B-vaccins PreHevbri®, Engerix-B® en HBVAXPRO 10® luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van deze vaccins hetzelfde is.

Ervaring

Engerix-B® is sinds 1993 op de markt en HBVAXPRO 10® sinds 2001. De ervaring van deze 2 vaccins is hiermee ruim. De ervaring met PreHevbri® is beperkt, dit middel is sinds 2022 op de markt.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen PreHevbri® en de andere hepatitis B-vaccins opgenomen in het GVS cluster 0J07BCAP V (Engerix-B® en HBVAXPRO 10®).

2.2

Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Het hepatitis B-vaccin PreHevbri® is onderling vervangbaar met de andere vaccins die opgenomen zijn in het GVS cluster 0J07BCAP V, namelijk Engerix-B® en HBVAXPRO 10®.

2.3

Standaarddos

Er is geen DDD vastgesteld voor hepatitis B-vaccin, gezuiverde antigeen.

In de SmPC van PreHevbri® wordt een dosering aanbevolen van 1 dosis (met 1 ml) als intramusculaire injectie op t=0, 1 en 6 maand.

De standaarddos van PreHevbri® kan daarmee worden gesteld op 1 dosis (1 ml) per dag.

2.4

Conclusie plaatsing op lijst 1A

Hepatitis B-vaccin (PreHevbri®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OJ07BCAP V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Het hepatitis B-vaccin PreHevbri® kan op bijlage 1A van de Rzv worden geplaatst in het cluster 0J07BCAP V, samen met Engerix-B® en HBVAXPRO 10®. De standaarddosis voor PreHevbri® kan vastgesteld worden op 1 dosis (1 ml) per dag.

Verder zijn de nadere voorwaarde voor hepatitis B-vaccin, zoals vermeld op bijlage 2 (onderdeel 4 b), ook van toepassing voor PreHevbri®.

Hepatitis B-vaccin

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

1. die is aangewezen of op afzienbare termijn aangewezen kan zijn op het regelmatig gebruiken van bloed- of bloedproducten of op dialyse,
2. met het syndroom van Down of met een daarmee vergelijkbare ernstige chromosomale afwijking en voor zover dit gepaard gaat met een verstoorde afweerfunctie,
3. die partner, gezinslid of huisgenoot is van iemand die HbsAg positief is,
4. die anders dan in beroepsuitoefening in een dagverblijf, in een tehuis, op een school voor verstandelijk gehandicapten dan wel een sociale werkplaats, blijkens een risico-analyse van de gemeentelijk gezondheidsdienst, een verhoogde kans op besmetting heeft, of
5. die lijdt aan een chronische leverziekte.

4 Voorstel voor een FK-advies

Niet van toepassing. Het huidige advies voldoet.

5 Literatuur

- ¹ EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) PreHevbri®. 2022. Geraadpleegd in april 2023 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prehevbri>.
- ² CBG. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Engerix B®. Handelsvergunning 02 december 1993. Geraadpleegd in april 2023 via https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,24290
- ³ EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) HBVAXPRO 10®. Handelsvergunning 27 april 2001. Geraadpleegd in april 2023 via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hbvaxpro>.
- ⁴ Vesikari T, Langley JM, Segall N, et al. Immunogenicity and safety of a tri-antigenic versus a mono-antigenic hepatitis B vaccine in adults (PROTECT): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(9):1271-81.
- ⁵ Vesikari T, Finn A, van Damme P, et al. Immunogenicity and Safety of a 3-Antigen Hepatitis B Vaccine vs a Single-Antigen Hepatitis B Vaccine: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128652.
- ⁶ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Indicatie tekst hepatitis B. Geraadpleegd in april 2023 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/hepatitis_b