



(20566) EPCLUSA, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 01.01.2017

1 Zulassung Swissmedic

EPCLUSA wurde von Swissmedic per 22.09.2016 mit folgender Indikation zugelassen:

EPCLUSA wird zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen angewendet.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: ASTRAL-1 – Feld et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. N Engl J Med 2015;373: 2599-2607

ASTRAL-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit EPCLUSA mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Placebo bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 verglichen wurde. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4 oder 6 wurden per Randomisierung im Verhältnis 5 zu 1 der Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die EPCLUSA-Gruppe aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 4, 6 und unbestimmt) sowie nach Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Zirrhose.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den EPCLUSA- und Placebo-Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 740 behandelten Patienten lag bei 56 Jahren (Bereich: 18 bis 82); 60 % der Patienten waren männlich, 79 % waren Weisse; 9 % waren Farbige; 21 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; der Anteil der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 betrug 53 %, 17 %, 19 %, 5 % bzw. 7 %; 69 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 74 % hatten zu Studienbeginn einen HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 19 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 32 % waren vorbehandelt.

Resultate (Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte SVR12):

	EPCLUSA							
	Insgesamt (Alle GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Insgesamt (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12								
Virologisches Versagen	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse	< 1 % (2/624)	< 1 % (1/210)	1 % (1/118)	1 % (2/328)	0/104	0/116	0/35	0/41
Sonstiges ^a	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

^a „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Studie 2 : ASTRAL-2 & ASTRAL-3 – Foster et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 2015;373: 2608-2617

ASTRAL-2 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit EPCLUSA mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Sofosbuvir + Ribavirin (SOF+RBV) bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 der Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen oder SOF+RBV für 12 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv versus vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 266 behandelten Patienten lag bei 57 Jahren (Bereich: 23 bis 81); 59 % der Patienten waren männlich, 88 % waren Weiße; 7 % waren Farbige; 33 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 62 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 80 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA- Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 14 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 15 % waren vorbehandelt.

Die Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit (p = 0.018) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 12 Wochen (Behandlungsunterschied + 5.2 %; 95 %-Konfidenzintervall (KI): + 0.2 % bis + 10.3 %).

Resultate:

	EPCLUSA 12 Wochen (n = 134)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/134	0/132
Relapse	0/134	5 % (6/132)
Sonstiges	1 % (1/134)	2 % (2/132)

Studie 3: ASTRAL-2 & ASTRAL-3 – Foster et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 2015;373: 2608-2617

ASTRAL-3 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit EPCLUSA mit einer 24-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV- Infektion vom

Genotyp 3 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 der Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen oder SOF+RBV für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv *versus* vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 552 behandelten Patienten lag bei 50 Jahren (Bereich: 19 bis 76); 62 % der Patienten waren männlich, 89 % waren Weiße; 9 % waren Asiaten; 1 % waren Farbige; 27 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 61 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 70 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 30 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 26 % waren vorbehandelt.

Die Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit ($p < 0.001$) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 24 Wochen (Behandlungsunterschied + 14,8 %; 95 %-KI: + 9.6 % bis + 20.0 %).

Resultate:

	EPCLUSA 12 Wochen (n = 277)	SOF+RBV 24 Wochen
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/277	< 1 % (1/275)
Relapse	4 % (11/277)	14 % (38/275)
Sonstiges	1 % (2/277)	5 % (15/275)

Studie 4: Curry et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med 2015;373: 2618-2628

ASTRAL-4 war eine randomisierte, offene Studie mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 und Zirrhose der CPT-Klasse B. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1 : 1 : 1 der Behandlung mit EPCLUSA für 12 Wochen, EPCLUSA + RBV für 12 Wochen bzw. EPCLUSA für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 3, 4, 5, 6 und nicht bestimmbar).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 267 behandelten Patienten lag bei 59 Jahren (Bereich: 40 bis 73); 70 % der Patienten waren männlich, 90 % waren Weiße; 6 % waren Farbige; 42 % hatten bei Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m². Der Anteil der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 betrug 78 %, 4 %, 15 %, 3 % bzw. < 1 % (1 Patient). Mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden keine Patienten in die Studie aufgenommen. 76 % der Patienten hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 56 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 55 % waren vorbehandelt; 90 % bzw. 95 % der Patienten hatten eine Zirrhose der CPT-Klasse B bzw. einen MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) von ≤ 15 zu Studienbeginn.

Resultate:

	EPCLUSA 12 Wochen	EPCLUSA + RBV 12 Wochen	EPCLUSA 24 Wochen
Gesamt-SVR12	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotyp 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotyp 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotyp 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotyp 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotyp 2, 4 und 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

EPCLUSA zeigte in den Phase-III-Studien hohe Heilungsraten über alle HCV Genotypen, bei therapie-naiven und vorbehandelten Patienten und bei Zirrhotikern. Die Heilungsraten von Patienten mit dekompensierter Zirrhose konnte durch den Zusatz von Ribavirin positiv beeinflusst werden, insbesondere bei Patienten mit HCV Genotyp 3. Die Heilungsrate wurde durch die Verlängerung der Therapie mit EPCLUSA nicht verbessert.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Beurteilung der Sicherheit von EPCLUSA beruht auf gepoolten Daten aus klinischen Phase-3-Studien von Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 (mit oder ohne kompensierter Zirrhose), einschließlich 1.035 Patienten, die EPCLUSA 12 Wochen erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft absetzten, betrug 0.2 %, und der Anteil der Patienten, bei denen schwere unerwünschte Ereignisse auftraten, betrug 3.2 % der Patienten, die EPCLUSA für 12 Wochen erhielten. In klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Erschöpfung und Übelkeit die häufigsten (Inzidenz ≥ 10 %) auftretenden unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die für 12 Wochen mit EPCLUSA behandelt wurden. Diese und andere unerwünschte Ereignisse wurden bei mit Placebo behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit EPCLUSA behandelt wurden, mit ähnlicher Häufigkeit beobachtet.

Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Das Sicherheitsprofil von EPCLUSA wurde in einer offenen Studie untersucht, in der Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B EPCLUSA für 12 Wochen (n = 90), EPCLUSA + RBV für 12 Wochen (n = 87) oder EPCLUSA für 24 Wochen (n = 90) erhielten. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse stimmten mit dem zu erwartenden klinischen Erscheinungsbild einer dekompensierten Lebererkrankung überein, oder stimmten mit dem bekannten Toxizitätsprofil von RBV bei Patienten überein, die EPCLUSA zusammen mit RBV erhielten. Von den 87 Patienten, die mit EPCLUSA + RBV für 12 Wochen behandelt wurden, sank die Hämoglobinkonzentration auf weniger als 10 g/dl bzw. auf weniger als 8,5 g/dl bei 23 % bzw. 7 % der Patienten. RBV wurde bei 15 % der mit EPCLUSA + RBV für 12 Wochen behandelten Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse abgesetzt.

Resistenzen:

Der Zusammenhang zwischen Resistenz-assoziierten Varianten (RAV) zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis wurde analysiert. Von den analysierten Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose wiesen 37% eine NS5A-RAV zu Studienbeginn auf. Die NS5A-RAVs bei Studienbeginn hatten keine relevante Auswirkung auf die SVR12-Raten bei HCV Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6, hingegen waren die SVR12-Raten bei Genotyp 3 mit NS5A-RAV zu Studienbeginn deutlich niedriger als ohne

NS5A-RAV (88% vs. 97%). Bei den Patienten mit dekompensierter Zirrhose wiesen 28% der Analysierten eine NS5A-RAV zu Studienbeginn auf. Davon erreichten 89% SVR12 verglichen mit 92% ohne NS5A-RAV.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es wird eine Packungsgrösse mit 28 Filmtabletten angeboten. Die empfohlene Dosis beträgt 1 Filmtablette täglich für eine Dauer von 12 Wochen unabhängig vom Genotyp und für Patienten mit dekompensierter Zirrhose gewichtsabhängig in Kombination mit RBV.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher Bedarf an interferonfreien, wirksamen und gut verträglichen Behandlungsoptionen für alle HCV-Genotypen und Patientengruppen (therapienaiv, vorbehandelt). EPCLUSA ist das erste Arzneimittel aus zwei direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen, das gegen alle Genotypen zugelassen ist. Es kann als Monotherapie bei Patienten mit kompensierter Zirrhose oder ohne Zirrhose eingesetzt werden.

Leitlinien

EPCLUSA wurde über alle Genotypen in die American Association for the Study of Liver Diseases Guidelines aufgenommen. Im Update der Leitlinien der European Association for the Study of the Liver vom 22. September 2016 ist EPCLUSA für alle HCV-Genotypen und Patientengruppen (therapienaiv, vorbehandelt) als Behandlungsoption erwähnt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit folgender Limitierung:
Zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 3 sowie in Kombination mit Ribavirin für die Behandlung von Erwachsenen mit CHC Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und für die Behandlung von Erwachsenen mit CHC Genotyp 2, 3, 5, 6 mit dekompensierter Zirrhose, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
 - *Bioptisch nachgewiesene Leberfibrose Grad 2, 3 oder 4 (Metavir-Score) oder zweimal im Abstand von mindestens 3 Monaten mittels Fibroscan gemessene erhöhte Lebersteifigkeit von ≥ 7.5 kPa.*
 - *Symptomatische Patienten mit einer extrahepatischen Manifestation der Hepatitis-C-Infektion unabhängig von Leberschäden.*

Die maximale Vergütungsdauer ist wie folgt zu begrenzen:

- *Patienten mit HCV-Genotyp 3 Infektion ohne Zirrhose: 12 Wochen*
- *Patienten mit HCV-Genotyp 3 Infektion mit Zirrhose (bei Bedarf in Kombination mit Ribavirin): 12 Wochen*
- *Patienten mit Genotyp 2, 3, 5, 6-Infektion mit dekompensierter Zirrhose in Kombination mit Ribavirin: 12 Wochen*

Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Gastroenterologie, insbesondere Träger des Schwerpunkttitels Hepatologie oder durch Fachärzte für Infektiologie, sowie durch ausge-

wählte Ärzte mit Erfahrung in Suchtmedizin und in der Behandlung von CHC erfolgen. Die entsprechende Liste der Ärzte mit Erfahrung in Suchtmedizin und in der Behandlung von CHC ist unter folgender Adresse abrufbar: <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>

- Aufgrund des Preisvergleiches mit der Kombinationstherapie DAKLINZA + SOVALDI auf der Grundlage der Kurkosten pro 4 Wochen zu Fr. 24'176.14 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
EPCLUSA 28 Filmtabletten	Fr. 19277.79	Fr. 20005.75

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2017