



(20566) EPCLUSA, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Aufnahme und Erweiterung der Limitierung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2021

1 Zulassung Swissmedic

EPCLUSA wurde von Swissmedic per 22. September 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 (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„• EPCLUSA wird zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Zu der bisher vergüteten Indikation wurden keine relevanten neuen Daten eingereicht. Das BAG hat das Kriterium der Wirksamkeit bereits als erfüllt erachtet.

Medizinische Leitlinien

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C stehen folgende Leitlinien zur Verfügung:

- Die European Association for the Study of the Liver (EASL) (EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol 2020)
- Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology (2020)
- Die Schweizer Expertenempfehlung (Swiss Association for the Study of the Liver SASL and Swiss Society for Infectious Diseases): Treatment of Chronic Hepatitis C - January 2021 Update Expert Opinion Statement by SASL, SSG and SSI
- "S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“, Ausgabe 2018

Die aktualisierten Leitlinien tendieren dazu, insbesondere die vom Genotyp unabhängigen Therapieregimes (EPCLUSA (VEL/SOF) und MAVIRET (GLE/PIB) zu empfehlen. Diese Empfehlung widerspiegelt sich auch in den weiter unten aufgeführten Umsatzzahlen der Jahre 2019 und 2020.

In den EASL Empfehlungen werden folgende DAA aufgeführt:

Table 2. HCV DAAs approved in Europe recommended in this document and yet unapproved paediatric formulations (information provided by Abbvie and Gilead on request from the panel).

Product	Presentation	Posology
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily
	Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir ^a	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily
	Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir and 50 mg of velpatasvir ^{a,b}	One tablet once daily
	Granules containing 50 mg of sofosbuvir and 12.5 mg of velpatasvir ^{a,b}	Three or four granules once daily, according to body weight
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir, 100 mg of velpatasvir and 100 mg of voxilaprevir	One tablet once daily with food
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablets containing 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir	Three tablets once daily with food
	Film-coated granules of glecaprevir and pibrentasvir in sachets containing 50 mg of glecaprevir and 20 mg of pibrentasvir mixed together in a small amount of food ^{a,b}	Three to five sachets once daily, according to body weight
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily

DAAs, direct-acting antivirals.

^aPaediatric formulation.

^bApproval pending.

ZEPATIER (GZR/EBR) wird noch aufgeführt, HARVONI (SOF/LDV) wird nicht mehr aufgeführt.

Nachfolgend werden die Daten zum GÄL aufgeführt:

Swissmedic hat keine eigenständige wissenschaftliche Begutachtung des eingereichten pädiatrischen Prüfkonzeptes durchgeführt. Der Entscheid der europäischen Arzneimittelbehörde European Medicines Agency vom 18.05.2018 über den genehmigten Paediatric Investigation Plan (PIP) EMA-001646-PIP01-14- M02 wird von Swissmedic übernommen.

Auszug Vorbescheid Gutheissung Swissmedic:

[...] Auflagen zum pädiatrischen Prüfkonzept (PPK)

Es sind alle Auflagen des im Rahmen dieses Gesuches bei Swissmedic eingereichten, von der European Medicines Agency am 18.05.2018 genehmigten PIP EMA-001646-PIP01-14- M02 zu erfüllen. Liegt eine neuere, geänderte und von der EMA genehmigte PIP-Version vor, so gelten deren Auflagen und Fristen.

Die Gesuchstellerin ist verpflichtet, Swissmedic fortlaufend und zeitnah Gesuche zur Aufnahme der PPK-Studienergebnissen in die Schweizer Arzneimittelinformation einzureichen. [...]

Studie 1 – Gilead Sciences: Phase II Studie GS- US-342-1143, “A Phase 2, Open-Label, Multi-center, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Adolescents and Children with Chronic HCV Infection”

Eine Phase 2, open-label, multizentrische, Multi-Kohorten-Studie mit Patienten aus 28 Studienzentren in den USA und Europa. Die Studie besteht aus zwei Phasen: PK (pharmakokinetischen)-Lead-in-Phase und einer Behandlungsphase.

Einschlusskriterien

- Männliche oder weibliche nicht schwangere im Alter von 3 bis < 18 Jahren
- Chronische HCV-Infektion
- HCV-behandlungsnaiv oder vorbehandelt

Es wurden drei verschiedene Kohorten in der in der PK Lead-in-Phase untersucht, welche in der Behandlungsphase in zwei Gruppen unterteilt wurden:

Gruppe 1

Kohorte 1: 12 bis <18 Jährige

Gruppe 2

Kohorte 2: 6 bis <12 Jährige

Kohorte 3: 3 bis <6 Jährige

In der PK-Lead-in Phase wurde die altersgerechte SOF/VEL-Dosis evaluiert und bestätigt, es wurden mindestens 17 Patienten in jede altersbasierte Kohorte eingeschlossen. Studienteilnehmer, die die PK-Einleitungsphase abgeschlossen hatten, wurden sofort in die Behandlungsphase aufgenommen, ohne dass die Verabreichung des Studienmedikaments unterbrochen wurde. Zudem wurden weitere

Probanden in die Behandlungsphase aufgenommen, nachdem die Dosis in der PK-Vorlaufphase bestätigt worden war. Die Studienteilnehmer wurden in der Behandlungsphase wie folgt behandelt:

Gruppe 1: (n=102; 12 bis <18 Jährige (inkl. Probanden aus Kohorte 1 der PK-Vorlaufphase))
SOF/VEL FDC 400/100 mg, oral, einmal täglich für 12 Wochen.

Gruppe 2: (inkl. Probanden aus Kohorte 1 der PK-Vorlaufphase)

- 6 bis <12 Jährige, n=73: SOF/VEL 200/50 mg, oral, einmal täglich für 12 Wochen

- 3 bis <6 Jährige, n=41:

Probanden mit einem Gewicht \geq 17 kg: SOF/VEL 200/50 mg, oral, einmal täglich über 12 Wochen

Probanden mit einem Gewicht < 17 kg: SOF/VEL 150/37,5 mg, oral, einmal täglich für 12 Wochen

Nachfolgend werden nur die Auswertungen der Gruppe 1, Kohorte 1 aufgeführt, da es bei der neu beantragten Indikation um diese Patientengruppe geht.

Von den 102 eingeschlossenen Probanden erhielten alle mindestens eine Dosis des Studienmedikaments und wurden sowohl in das Sicherheitsanalyseset als auch in das Full Analysis Set (FAS) aufgenommen. Alle bis auf 1 Patientin beendeten die Studienbehandlung (99.0%). Diese Patientin brach die Studienbehandlung aufgrund einer Schwangerschaft vorzeitig ab.

Die Mehrheit der Patienten war weiblich (51.0%), weiß (72.5%) und nicht hispanisch oder lateinamerikanisch (81.4%), mit einem Durchschnittsalter von 15 Jahren (Bereich: 12-17). Die Mehrheit der Patienten hatte eine HCV-Infektion des Genotyps 1 (75.5%) oder 3 (11,8%) und waren therapienaiv (78.4%).

95.1% (95 % CI: 88.9 % bis 98.4 %) der Studienteilnehmer erreichten eine SVR12 (Fehlen von HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende). Nach Genotyp aufgeteilt betrugen die SVR12 Raten 93.5% bei GT1 (72/77) und 100% bei GT 2 (5/5), 3 (12/12), 4 (2/2), und 6 (6/6).

5 von 102 Patienten (4.9%) erreichten keine SVR12, davon brach eine Patientin die Studienbehandlung aufgrund einer Schwangerschaft ab und erlitt einen Rückfall. Zu den 4 weiteren Patienten liegen keine Daten zur Untersuchung in Woche 12 nach der Behandlung vor.

Als sekundärer Endpunkt wurde eine rasche Abnahme der HCV-RNA-Spiegel (log₁₀ IU/mL) beobachtet. 96.1% der Patienten in Woche 4 und 100% der Patienten in Woche 8 hatten HCV-RNA Levels < LLOQ (lower limit of quantification).

Das Vorhandensein von NS5A- und/oder NS5B Resistenz-assoziierten Varianten (RAVs) hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis, da alle Patienten mit RAVs vor der Behandlung eine SVR12 und SVR24 erreichten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Bei 75.5% (77/102) trat mindestens eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) auf, wobei die 3 am häufigsten genannten UAW Kopfschmerzen (29,4%), Müdigkeit (21.6%) und Übelkeit (16.7%) waren. Kein Studienteilnehmer brach die Therapie aufgrund einer UAW ab. Die meisten UAW waren vom Schweregrad 1 oder 2. Insgesamt traten bei 2 (2.0%) Patienten schwere UAW (Schweregrade 3 oder 4) auf, welche jedoch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen.

44 Patienten (43.1%) hatten eine eingestufte Laboranomalie, wobei der maximale Grad für die meisten Patienten bei Grad 1 (34.3%, 35/102) oder Grad 2 (3,9 %, 4/102) lag. Die Häufigkeit von Laboranomalien des Grades 3 lag bei 4.9% (5/102) und es gab keine Laboranomalien des Grades 4. Die einzige Laboranomalie des Grades 3 oder 4, die bei >1 Patienten auftrat, war eine verringerte Neutrophilenzahl (Grad 3; 2.0%, 2/102).

Es wurden keine nennenswerten Auswirkungen der Studienbehandlung auf die Entwicklung oder das Wachstum beobachtet.

Medizinische Leitlinien

In den amerikanischen Guidelines (AASLD) wird die Behandlung von Kindern mit Hepatitis C aufgeführt:

[...] HCV ANTIVIRAL THERAPY FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS AGE \geq 3 YEARS, WITHOUT CIRRHOSIS OR WITH COMPENSATED CIRRHOSIS (CHILD-PUGH A)

Recommendations for Treatment-Naive and Interferon-Experienced Patients

36. An 8-week course of the daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) is recommended for treatment-naive adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with any HCV genotype, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. (I, B)

37. A 12-week course of the combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing, see Table 4) is recommended for treatment-naive or interferon-experienced children aged ≥ 3 years with HCV genotype 1, 4, 5, or 6 infection, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. (I, B) [...]

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In Studie 1 erreichten 95.1% (95% CI: 88.9% bis 98.4%) der pädiatrischen Patienten (12 bis <18 Jahre) eine SVR12. In dieser neuen Patientenpopulation sind keine bisher unbekanntenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Zur Zweckmässigkeit liegen keine neuen Daten vor. Die Schweiz ist nicht vergleichbar mit Ländern, in denen grosse Teile der Bevölkerung mit dem Virus infiziert sind und unter chronischer Hepatitis C und deren Folgen leiden. Die Neuanschlagungsrate ist in der Schweiz gering und der Anteil an Infizierten (Prävalenz < 0.5%) und Erkrankten ist niedrig. Folglich empfiehlt das BAG trotz der Erweiterung der Limitierung im Jahr 2017 keine weiteren Massnahmen. Es gilt weiterhin, insbesondere Risikogruppen mit hohem Übertragungsrisiko zu testen. Das BAG sieht nach wie vor, dass die teuren Therapien bei Patientinnen und Patienten mit hohem medizinischem Bedarf eingesetzt werden sollen. Denn viele mit dem Virus Infizierte erkranken nie ernsthaft und teilweise kommt es zu einer spontanen Heilung. Mit Erweiterung der Limitierung im Jahr 2017 überliess das BAG die Verantwortung über den Einsatz der Therapien den spezialisierten Ärzten. Bisher entscheiden Fachärzte der Infektiologie, der Gastroenterologie mit Schwerpunkt Hepatologie und Suchtmediziner darüber, bei welchen Patientinnen und Patienten eine Behandlung medizinisch angezeigt ist. Die Öffnung der Limitierung mit vorliegender Verfügung betreffend die Verschreibung auf Stufe der Grundversorger geht daher mit einer Volumenbegrenzung einher.

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird EPCLUSA gleich dosiert wie bei Erwachsenen Patienten. Es steht eine Packungsgrösse von 28 Tabletten zur Verfügung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden der pädiatrischen Indikation

EMA zugelassen am 25. August 2020 mit folgender Indikation:

Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients aged 6 years and older and weighing at least 17 kg.

FDA zugelassen am 19. März 2020 mit folgender Indikation:

EPCLUSA™ is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 6 years of age and older or weighing at least 17 kg with chronic hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection:

- *without cirrhosis or with compensated cirrhosis*
- *with decompensated cirrhosis for use in combination with ribavirin.*

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderliche Packung und Dosisstärke ist für pädiatrische Patienten vorhanden. Das BAG sieht für diese kleine Population einen medizinischen Bedarf.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- der TQV wird mit den in der SL aufgeführten und in Guidelines empfohlenen Therapiealternativen für die Behandlung von therapienaiven oder therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 durchgeführt. Die Dosierungen wurden entsprechend Fachinformation und Limitierungen berücksichtigt:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse	FAP [Fr.]	Dosierung	Kurkosten [Fr.]	TQV-Niveau	TQV-Preis (FAP)
HARVONI (SOF/LDV)	28	14034.42	1 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	28'068.84	29'477.25	14738.63
EPCLUSA (SOF/VEL)	28	9825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25	29'007.78	9669.26
MAVIRET (GLE/PIB)	84	14738.63	3 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	29'477.26	29'007.78	14503.89
ZEPATIER (GZR/EBR)	28	9825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25	29'007.78	9669.26

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne Prüfung des TQV in der Nebenindikation. EPCLUSA ist für die pädiatrische Population max. zum FAP von Erwachsenen wirtschaftlich,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 2. September 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Filmtabl, 400/100mg, 28 Stk	11587.35

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 400/100mg, 28 Stk	9825.75	10317.40

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg sowie in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit HCV vom Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und Patienten mit HCV vom Genotyp 1 bis 6 mit dekomensierter Zirrhose. Die maximale Vergütungsdauer ist wie folgt zu begrenzen:
 - Patienten ohne Zirrhose: 12 Wochen.
 - Patienten mit kompensierter Zirrhose (bei Bedarf bei Patienten mit HCV Genotyp 3 in Kombination mit Ribavirin): 12 Wochen.
 - Patienten mit dekomensierter Zirrhose in Kombination mit Ribavirin: 12 Wochen.“
- mit Auflagen