



(20698) MAVIRET, Abbvie AG

Befristet Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2017

1 Zulassung Swissmedic

MAVIRET wurde von Swissmedic per 22. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Maviret wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen angewendet (siehe „Dosierung/Anwendung“, „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“ und „Pharmakodynamik“).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Glecaprevir und Pibrentasvir sind zwei neue Direct Acting Antivirals (DAA), die die Virus-Replikation auf verschiedenen Stufen unterbinden. Glecaprevir inhibiert analog zu anderen DAA (z.B. Simeprevir, Paritaprevir) die viralen HCV-NS3/4A-Protease, Pibrentasvir bindet analog zu bereits bekannten DAA (z.B. Ledipasvir, Velpatasvir) an das virale Protein NS5A.

Die Wirksamkeit von MAVIRET wurde in sieben Phase-2-Studien (ca. 700 Patienten) gefolgt von neun Phase-3-Studien (ca. 1600 Patienten) untersucht. Teilweise sind die Studien noch am Laufen. Bisher wurden zwei Studien (EXPEDITION-I und SURVEYOR-II, Teil 3) publiziert. Weitere Studien werden gemäss Angaben der Zulassungsinhaberin im 4. Quartal 2017 publiziert.

Studien HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6:

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
TN- und TE-Studienteilnehmer ohne Zirrhose		
GT1	ENDURANCE-1*	Maviret über 8 Wochen (n = 351) oder 12 Wochen (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret über 8 Wochen (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) oder Placebo (n = 100) über 12 Wochen
	SURVEYOR-2	Maviret über 8 Wochen (n = 199) oder 12 Wochen (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret über 8 Wochen (n = 157) oder 12 Wochen (n = 233) Sofosbuvir + Daclatasvir über 12 Wochen (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret über 8 Wochen (nur TN, n = 29) oder 12 Wochen (n = 76) oder 16 Wochen (nur TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret über 12 Wochen (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret über 12 Wochen (n = 32)
	SURVEYOR-2	Maviret über 8 Wochen (n = 58)
TN- und TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2	Maviret über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose		
GT1 – 6	EXPEDITION-4	Maviret über 12 Wochen (n = 104)
Mit NS5A-Inhibitor- und/oder PI-vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), TE = therapieerfahren (vorbehandelt; dazu gehört eine frühere Behandlung, die pegIFN (oder IFN) und/oder RBV und/oder Sofosbuvir einschliesst), PI = Proteaseinhibitor, CKD = chronische Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*) *Schliesst 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein.

Von den 2.256 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 54 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 72,7 % waren therapienaiv, 27,3 % waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder Sofosbuvir, Ribavirin und/oder Peginterferon;

38,9 % wiesen den HCV-Genotyp 1 auf;
21,1 % wiesen den HCV-Genotyp 2 auf;
28,5 % wiesen den HCV-Genotyp 3 auf;
7,9 % wiesen den HCV-Genotyp 4 auf;
3,5 % wiesen die HCV-Genotypen 5 und 6 auf;

13,9 % waren ≥ 65 Jahre alt; 54,8 % waren männlich; 5,5 % waren Schwarze; 12,5 % hatten eine Zirrhose; 4,6 % hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,3 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m²; die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Resultate:

SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1, -2,-4, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1 und -4)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose					
8 Wochen	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behand-	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Relapse ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Andere ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose					
12 Wochen	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behand-	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
lung					
Relapse ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Andere ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

¹ Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren: 35 %, 14 %, 23 %, 0 % und 18 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 bzw. 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.

² Schliesst 15 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein (Behandlung über 8 Wochen).

³ Relapse wird bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach dem Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende (*End-of-Treatment-Response*).

⁴ Einschliesslich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Von den Genotyp 1-, 2-, 4-, 5-, oder 6-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, wiesen 97,8 % (91/93) eine SVR12 und keiner ein virologisches Versagen auf.

Studien mit chronischer HCV-Genotyp-3-Infektion

Die Wirksamkeit von MAVIRET bei therapienaiven oder mit einer Kombination von Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurde in den klinischen Studien ENDURANCE-3 (therapienaive Studienteilnehmer ohne Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Studienteilnehmer mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Studienteilnehmer) nachgewiesen. ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf MAVIRET über 12 Wochen oder auf die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen (2:1); nachträglich wurde die Studie um einen (nicht randomisierten) dritten Arm mit MAVIRET über 8 Wochen erweitert. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der nicht zirrotische, vorbehandelte Studienteilnehmer auf eine 12- oder 16-wöchige Behandlung randomisiert wurden; zusätzlich bewertete die Studie die Wirksamkeit von MAVIRET bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-3-Infektion in zwei festgelegten Therapiearmen mittels einer 12-wöchigen (nur therapienaive Studienteilnehmer) und einer 16-wöchigen (nur vorbehandelte Studienteilnehmer) Dauer. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret über 8 Wochen n = 157	Maviret über 12 Wochen n = 233	SOF + DCV über 12 Wochen n = 115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
		Behandlungsunterschied –1,2 %; 95%-Konfidenzintervall (–5,6 % bis 3,1 %)	
	Behandlungsunterschied –0,4 %; 97,5%-Konfidenzintervall (–5,4 % bis 4,6 %)		
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse ¹	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere ²	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven Studienteilnehmern ohne Zirrhose (die Daten der Phase II und III einschloss) wurde die SVR12 hinsichtlich des Vorliegens von A30K zu Therapiebeginn beurteilt. Bei Studienteilnehmern mit A30K, die über 8 Wochen behandelt wurden, wurde im Vergleich zu denen, die 12 Wochen behandelt wurden, eine numerisch niedrigere SVR12-Rate erreicht [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

SVR12 bei Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (SURVEYOR-2 Teil 3)

SVR	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	Maviret 12 Wochen (n = 40)	Maviret 16 Wochen (n = 69)
	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12		
VF während der Behandlung	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse ³	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere ⁴	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus		
Ohne Zirrhose	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

Von den mit Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, erreichten 100 % (11/11) eine SVR12. Von den therapienaiven oder mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,4 % (1.102/1.131) insgesamt eine SVR12 (darunter waren 97,5 % (274/281) Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose, die eine SVR erreichten), während 0,3 % (3/1.131) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 1,0 % (11/1.111) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

¹ Relapse wird definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapie- ende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

² Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

³ Relapse wird definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapie- ende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

⁴ Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Sicherheit/Verträglichkeit

Glecaprevir und Pibrentasvir sind Inhibitoren des P-Glycoproteins (P-gp), des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und des Organo-Anion-Transporters (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) 1B1/3 sowie schwache Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A und der Uridin-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und weisen deshalb ein hohes Interaktionspotenzial auf.

Von 2265 Studienteilnehmer haben 1529 (68%) eine unerwünschte Wirkung (UAW) gemeldet. Die meisten UAW waren mild. Die am häufigsten gemeldeten UAW (Häufigkeit $\geq 10\%$) waren Kopfschmerzen und Fatigue. Weniger als 0,1 % der Studienteilnehmer, die mit MAVIRET behandelt wurden, hatten schwerwiegende UAW (transitorische ischämische Attacke).

Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Behandlung mit MAVIRET aufgrund von UAW dauerhaft abbrach, betrug 0,1 %. Die Art und der Schweregrad der UAW bei Studienteilnehmern mit Zirrhose waren insgesamt vergleichbar mit den UAW, die bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose auftraten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

MAVIRET wird einmal täglich oral eingenommen, wobei 3 Filmtabletten gleichzeitig mit einer Mahlzeit eingenommen werden müssen. Eine Packung reicht für einen Bedarf von 28 Tagen aus. Diese Packungsgrösse erachtet das BAG als zweckmässig.

Die Therapiedauer von MAVIRET ist abhängig vom Genotyp, Fibrosegrad und Vorbehandlung:
Für therapienaive Infizierte beträgt die empfohlene Behandlungsdauer:

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV- Genotypen	8 Wochen*	12 Wochen

*Aufgrund der wenigen Daten für die Behandlungsdauer von 8 Wochen bei Patienten mit Genotyp 5 und 6 kann für diese Patienten eine Behandlungsdauer von 12 Wochen in Erwägung gezogen werden.

Für vorbehandelte Patienten beträgt die empfohlene Behandlungsdauer:

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 Wochen*	12 Wochen
GT 3	16 Wochen	16 Wochen

*Aufgrund der wenigen Daten für die Behandlungsdauer von 8 Wochen bei Patienten mit Genotyp 2,4,5 und 6 kann für diese Patienten eine Behandlungsdauer von 12 Wochen in Erwägung gezogen werden.

Medizinischer Bedarf

Das primäre Therapieziel bei chronisch mit dem Hepatitis C Virus Infizierten besteht in der Prävention von schweren Krankheitsfolgen; d.h. einer Zirrhose und einer damit assoziierten Lebererkrankung und/oder Leberzellkarzinoms. Zudem gilt es auch irreversible Leberschäden (ab Fibrosegrad F2) sowie irreversible Symptome ausserhalb der Leber zu verhindern. Inwiefern DAA bezüglich dieser harten Endpunkte wirkt bleibt ungeklärt.

Das BAG geht davon aus, dass der medizinische Bedarf zur Verhinderung der obgenannten Endpunkte bei einer Behandlung der chronischen Hepatitis C ab Fibrosegrad F2 gedeckt ist. Das BAG ist nach wie vor der Ansicht, 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 bei bis zu einem Fünftel kommt es zu einer spontanen Heilung. Die Schweiz ist nicht vergleichbar mit Ländern, in denen grosse Teile der Bevölkerung mit dem Virus infiziert sind und unter chronischer Hepatitis C und ihren Folgen leiden. Die Neuankesungsrate ist in der Schweiz gering und der Anteil an Infizierten und Erkrankten ist niedrig. Deshalb empfiehlt das BAG trotz der Erweiterung der Vergütung keine weiteren Massnahmen. Insbesondere wird das Testen von Personen ohne Symptome, die kein erhöhtes Risiko einer Ansteckung oder von Komplikationen besitzen, nicht empfohlen.

Trotzdem ist das BAG offen die Verantwortung der Verschreibung dieser Arzneimittel neu aufgrund der niedrigeren Preise neu den spezialisierten Ärzten zu überlassen. Entsprechend hat das BAG per 1. Juli für ZEPATIER und per 1. August für EXVIERA und VIEKIRAX die Limitierung aufgehoben. Diese Arzneimittel können jedoch nur bei Infizierten mit den Genotypen 1 und 4 eingesetzt werden. Für die Behandlung anderer Genotypen war das BAG ebenfalls bereit die Limitierung anzupassen, falls Preise entsprechend den Kurkosten von ZEPATIER festgelegt werden können. Da MAVIRET ein pangenotypisch einsetzbares Arzneimittel ist, könnten mit MAVIRET die Infizierten mit denjenigen Genotypen therapiert werden, die bisher nicht von der Öffnung der Limitierung profitieren können.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1-6 bei Erwachsenen. Die Verschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Gastroenterologie, insbesondere Träger des Schwerpunkttitels Hepatologie oder durch Fachärzte für Infektiologie, sowie durch ausgewählte 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>.

Ist eine 12 oder 16-wöchige Behandlung mit MAVIRET erforderlich, vergütet die AbbVie AG nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, den Fabrikabgabepreis der dritten/vierten, nachweislich verabreichten Packung à je Fr. 14'738.63 zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“

- aufgrund des Preisvergleiches mit TQV mit EPCLUSA, HARVONI, EXVIERA/VIEKIRAX und ZEPATIER auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz zu Fr. 29'125.15.
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 15'485.54 für eine Packung zu 84 Filmtabletten bzw. Bedarf für 28 Tage), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Österreich, Deutschland, Dänemark, Finnland, Grossbritannien, Niederlande und Schweden. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1452, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.08, 1 SEK = Fr. 0.1124,

- ohne Innovationszuschlag.
- unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
84 Filmtabletten 100mg/40mg	Fr. 14'738.63	Fr. 15'353.10

5 Die Neuaufnahme ist per 1. Dezember 2017 befristet bis zum 30. November 2019.