



## (20698) MAVIRET, AbbVie AG

### Aufnahme und Erweiterung der Limitierung in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2022

#### 1 Zulassung Swissmedic

MAVIRET wurde von Swissmedic per 20. Dezember 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„MAVIRET wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).“*

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

*„MAVIRET wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen»).“*

#### 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.

Das BAG führt nachfolgend lediglich die Daten zur Wirksamkeit bei Jugendlichen ab 12 Jahren auf. Die eingereichten Daten zur Verkürzung der Therapiedauer sind nicht vergütungsrelevant, da MAVIRET bereits über eine Therapiedauer von 8 Wochen limitiert vergütet wird.

#### **Studie 1 (DORA Teil 1) – Jonas et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in adolescents with chronic Hepatitis C virus: Part 1 of the DORA study. Hepatology 2020;71:456-462**

Eine laufende, nicht-randomisierte, open-label, multizentrische Studie der Phase II/III.

Einschlusskriterien:

- $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre.
- Chronische HCV Infektion, GT 1 – 6 (HCV RNA  $> 1'000$  IU/mL)
- Therapienaiv oder vorbehandelt (Interferon-gestützt) bzgl. einer HCV Infektion
- Patienten mit gesicherte Leberzirrhose (Child-Pugh A)
- Patienten ohne Leberzirrhose

Ausschlusskriterien:

- Höhergradige Leberzirrhose (Child-Pugh B oder C)
- Dekompensierten Leberzirrhose
- Bestätigtes Leberkarzinom
- Bestehende Hepatitis B oder HIV-Infektion
- Co-Infektion mit mehreren HCV Genotypen

Es wurden einmal täglich 3 Tabl MAVIRET (Glecaprevir 100mg/Pibrentasvir 40mg) während 8, 12\* oder 16\*\* Wochen zusammen mit dem Essen eingenommen.

\*Bei zirrhotischen Jugendlichen (Studienstart vor Auswertung/Zulassung XPEDITION-8 «8 Wochen G/P bei Zirrhose»)

\*\* Bei vorbehandelten Jugendlichen mit GT3

47 Patienten waren in der DORA (Teil 1) Studie eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 14 Jahren (Bereich: 12 – 17); 79% waren vom HCV Genotyp 1, 6% waren vom HCV Genotyp 2, 9% waren vom HCV Genotyp 3, 6% waren vom HCV Genotyp 4, keiner der Patienten war vom HCV Genotyp 5 und 6; 55% waren weiblich; 11% waren schwarz; 77% waren nicht vorbehandelt mit einer HCV Therapie; 23% waren mit Interferon vorbehandelt; 4% hatten eine HIV Koinfektion; keiner der Patienten hatte eine Zirrhose; das Durchschnittsgewicht lag bei 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

Die SVR12-Gesamtrate lag bei 100% (47/47; 95%-KI: 92.4 - 100.9). Kein Patient erlitt ein virologisches Versagen.

Das Plasma-Level von MAVIRET (3 Tabl tägl.) bei Jugendlichen war mit jenem bei Erwachsenen vergleichbar.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Das Sicherheitsprofil von MAVIRET bei Jugendlichen war konsistent mit dem bereits bekannten bei Erwachsenen. Es wurden keine schweren, unerwünschten Wirkungen beobachtet. Keiner der eingeschlossenen Patienten brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. Häufige (>10%), unerwünschte Wirkungen waren Entzündungen des Nasen-/Rachenraums, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfweh, Fatigue, Schmerzen im Mund-/Rachenraum und Fieber.

### **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 Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir <sup>a</sup>	One tablet once daily One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir Half-strength tablets containing 200 mg of sofosbuvir and 50 mg of velpatasvir <sup>a,b</sup> Granules containing 50 mg of sofosbuvir and 12.5 mg of velpatasvir <sup>a,b</sup>	One tablet once daily One tablet once daily 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  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 <sup>a,b</sup>	Three tablets once daily with food 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.

<sup>a</sup>Paediatric formulation.

<sup>b</sup>Approval pending.

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

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  $\geq$  12 years or weighing  $\geq$  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  $\geq$  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 100% (95%-KI: 92.4 - 100.9) der jugendlichen Patienten (12 bis <18 Jahre) eine SVR12. In dieser neuen Patientenpopulation sind keine bisher unbekanntes 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 Neuansteckungsrate 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 jugendlichen Patienten ab 12 Jahren wird MAVIRET gleich dosiert wie bei Erwachsenen Patienten:

Die empfohlene Dosis von Maviret beträgt 300 mg Glecaprevir/120 mg Pibrentasvir (drei 100 mg/40 mg Tabletten), die einmal täglich miteinander zur gleichen Zeit zusammen mit Nahrung einzunehmen sind (siehe «Pharmakokinetik»).

Die zur Verfügung stehende Packung mit 84 Tabl ist für eine Therapiedauer von 28 Tagen ausreichend.

## 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)
<b>HARVONI</b> (SOF/LDV)	28	14'034.42	1 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	28'068.84	29'477.25	14'738.63
<b>EPCLUSA</b> (SOF/VEL)	28	9'825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25	29'007.78	9'669.26
<b>MAVIRET</b> (GLE/PIB)	84	14'738.63	3 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	29'477.26	29'007.78	14'503.89
<b>ZEPATIER</b> (GZR/EBR)	28	9'825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25	29'007.78	9'669.26

- ohne Innovationszuschlag,
- ohne Prüfung des TQV in der Nebenindikation. MAVIRET ist für die pädiatrische Population max. zum FAP von Erwachsenen wirtschaftlich,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 12. Oktober 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, 100/140mg, 84 Stk	Fr. 14'310.16

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem FAP von:

Filmtabl, 100/140mg, 84 Stk	Fr. 14'407.03
-----------------------------	---------------

zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 100/140mg, 84 Stk	Fr. 14'407.03	Fr. 15'013.20

- mit einer Limitierung:

„Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1-6 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

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. **14'407.03** zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit Auflagen,