



(20504) Zepatier, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Mai 2016

1 Zulassung Swissmedic

Zepatier wurde von Swissmedic per 1. April 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

Zepatier ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) vom Genotyp 1 und 4 bei Erwachsenen indiziert (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»).

Siehe «Eigenschaften/Wirkungen» für die Genotyp-spezifische Wirksamkeit gegenüber dem Hepatitis-C-Virus (HCV).

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Zepatier kombiniert zwei direkt wirkende antivirale Wirkstoffe mit jeweils eigenen Wirkungsmechanismen, um das Hepatitis-C-Virus (HCV) in verschiedenen Phasen des viralen Lebenszyklus anzugreifen. Elbasvir (EBR) ist ein Inhibitor des HCV-NS5A-Proteins, welches für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions essentiell ist. Grazoprevir (GZR) ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Aufspaltung des HCV-codierten Polyproteins benötigt wird und für die Virusreplikation essentiell ist.

Die randomisierte, verblindete, placebokontrollierte Phase-3-Studie C-EDGE (therapienaiv, TN) mit 421 Patienten untersuchte die Wirksamkeit (dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR12)) und Sicherheit von Zepatier bei behandlungsnaiven Patienten mit chronischer HCV, Genotyp (GT) 1, 4 oder 6 Infektion (Zeuzem et al. Ann Intern Med. 2015;163(1):1-13).

Patienten wurden entweder mit Zepatier für 12 Wochen behandelt oder erhielten Placebo (Randomisierung 3:1). Patienten in der Placebo-Gruppe wurden nach einer, der verblindeten Behandlungsphase folgenden, 4-wöchigen Follow-up Phase ebenfalls mit Zepatier behandelt.

12 Wochen nach Behandlungsende wurde für Patienten mit GT1 oder GT4 (n=306) eine SVR12 von 95% erreicht (GT 1a 92% (144/157), GT 1b 98% (129/131), GT 4 100% (18/18)). Virologisches Versagen trat bei 13 Patienten (4%) auf.

Medikamentenbezogene unerwünschte Ereignisse traten in der Zepatier-Gruppe bei 36.1% (n=114) der Patienten auf, wohingegen es unter Placebo 39% (n=41) waren.

Die randomisierte, offene Phase-3-Studie C-EDGE (therapieerfahren, TE) mit 420 Patienten untersuchte die Wirksamkeit (SVR12) und Sicherheit von Zepatier bei Patienten mit HCV GT 1, 4 oder 6 bei denen die Behandlung mit Peginterferon (IFN) / Ribavirin (RBV) unwirksam war.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert zu einer der folgenden Behandlungsgruppen: Zepatier während 12 Wochen, Zepatier + RBV während 12 Wochen, Zepatier während 16 Wochen oder Zepatier + RBV während 16 Wochen. Die Gesamt-SVR betrug nach einer Therapie mit Zepatier über 12 Wochen (n=105) 92%, nach einer Therapie mit Zepatier plus RBV über 12 Wochen (n=104) 94%, nach einer Therapie mit Zepatier über 16 Wochen (n=101) 93% und nach einer Therapie mit Zepatier plus RBV über 16 Wochen (n=104) 97%. Patienten mit einer HCV GT1b Infektion (unabhängig von der Antwort auf die vorangegangene IFN/RBV Behandlung) zeigten nach 12 Wochen Behandlung mit Zepatier ohne RBV eine SVR12 von 100% (35/35). Patienten mit einer vorangegangenen Teil- oder Null-Response erreichten mit einer 16 wöchigen Zepatier-Behandlung plus RBV eine SVR12 Rate von 100% (38/38) unabhängig vom Zirrhose Status.

In den beiden Studienarmen mit der 12 wöchigen Therapie (Zepatier ± RBV) brach jeweils 1 Patient die Behandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ab. Bei der 16 wöchigen Behandlung

waren es im Zepatier plus RBV-Arm 5 Patienten, wohingegen keiner in dem Arm mit nur Zepatier die Behandlung abbrach.

Bei der C-SURFER-Studie handelte es sich um eine randomisierte placebokontrollierte Phase 2/3 Doppelblindstudie mit Patienten mit GT 1 Infektion mit oder ohne Zirrhose, mit chronischer Nierenkrankheit (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 4 (eGFR 15-29ml/min/1,73m²) oder im Stadium 5 (eGFR <15ml/min/1,73m²), einschliesslich Hämodialysepatienten, die behandlungsnaiv waren oder bei denen eine frühere Therapie mit IFN oder eine Therapie mit peg-IFN ± RBV versagt hatte (Roth et al. Lancet 2015; 386: 1537–45).

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert zu Zepatier während 12 Wochen (Gruppe „Sofortige Behandlung“) oder Placebo während 12 Wochen, gefolgt von einer offenen Behandlung mit Zepatier während 12 Wochen (Gruppe „Verzögerte Behandlung“). Darüber hinaus erhielten 11 Patienten während 12 Wochen offen Zepatier (Studienarm „Intensive PK“).

Nach 12 Wochen Behandlung mit Zepatier wurde für Patienten mit GT 1 mit oder ohne Zirrhose und mit fortgeschrittener Nierenkrankheit, die behandlungsnaiv waren oder bei denen eine frühere Therapie mit Peg-IFN ± RBV versagt hatte eine SVR12 von 94% (115/122) erreicht (n=122).

Die Wirksamkeit von Zepatier ist sehr reduziert bei vorbehandelten Patienten mit virologischem Therapieversagen, die mit HCV GT 1a mit folgenden NS5A-Mutationen infiziert sind: M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D und Y93C/H/N. Ausserdem ist die Wirksamkeit von Zepatier auch bei therapienaiven Patienten des GT 1a bei Vorhandensein einer solchen Mutation bei Therapiebeginn sehr reduziert.

Die Wirksamkeit von Zepatier wurde für die HCV GT 2 und 5 nicht untersucht, zu GT 3 und 6 liegen nicht ausreichende Daten vor.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von Zepatier wurde anhand von 2 placebokontrollierten Studien und 8 nicht kontrollierten klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien an ca. 2'000 Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion und kompensierter Leberinsuffizienz (mit oder ohne Zirrhose) beurteilt. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen (bei mehr als 10% der Patienten) waren Müdigkeit, Anämie, Übelkeit und Kopfschmerzen. Die unerwünschten Wirkungen waren mehrheitlich leichten Schweregrades. Der Anteil der Patienten, die die Therapie infolge unerwünschter Wirkungen dauerhaft abgebrochen haben, lag bei 1 - 2 %.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die empfohlene Dosis liegt bei einer Tablette einmal täglich. Die Packungsgrösse mit 28 Tabletten entspricht einer Therapiedauer von vier Wochen.

Die empfohlene Behandlungsdauer für Patienten mit GT 1b oder 4 mit oder ohne Zirrhose beträgt für behandlungsnaive oder vorbehandelte Patienten mit Rezidiv (Relapser) 12 Wochen. Bei behandlungsnaiven Patienten mit GT 1b ohne signifikante Fibrose oder Zirrhose kann eine Behandlungsdauer von 8 Wochen erwogen werden. Bei Patienten mit HCV GT1a, sollte eine Untersuchung zur Identifizierung eines NS5A-Polymorphismus im HCV Genom vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Bei Patienten die keine NS5A-Mutation, die bekanntermassen zu einer signifikanten Reduktion der Wirksamkeit führt, im HCV Genom aufweisen, kann eine Therapie mit Zepatier für 12 Wochen in Erwägung gezogen werden. Patienten mit HCV GT1a mit NS5A-Mutation sollten mit Zepatier und Ribavirin für 16 Wochen behandelt werden. Die empfohlene Behandlungsdauer für vorbehandelte Patienten mit GT 4 und virologischem Therapieversagen beträgt 16 Wochen mit Ribavirin. Bei Patienten mit HCV GT4 mit virologischem Therapieversagen ohne Zirrhose und mit einer basalen viral load < 2'000'000 UI/mL kann eine Therapie mit Zepatier für 12 Wochen in Betracht gezogen werden.

Potenzielle Arzneimittelinteraktionen müssen vor und während einer Therapie mit Zepatier berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Zepatier mit OATP1B-Inhibitoren kann zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von GZR führen und ist kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Zepatier mit mässigen oder starken CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentrationen von EBR und GZR signifikant verringern und zu einer Abschwächung der therapeutischen Wirkung von Zepatier führen. Aus diesem Grund ist die gleichzeitige Verabreichung von Zepatier mit mässigen oder starken CYP3A-Induktoren kontraindiziert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Zepatier mit starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren erhöht die EBR- und GZR-Konzentrationen. Die Anwendung von Zepatier mit starken CYP3A- und P-gp-Inhibitoren ist daher kontraindiziert.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) ist Zepatier aufgrund der zu erwartenden signifikanten Erhöhung der GZR-Exposition um ungefähr das 12-Fache kontraindiziert.

Medizinischer Bedarf

Im Fokus der HCV Behandlung stehen interferonfreie Therapien, die ausschliesslich oral verabreicht werden und Wirkstoffe enthalten, die direkt und spezifisch die viralen Strukturproteine hemmen (Direct-Acting Antivirals, DAAs). Es hat sich gezeigt, dass IFN-freie Behandlungen, die aus Kombinationen mehrerer DAAs mit unterschiedlichen Wirkansätzen im HCV-Lebenszyklus bestehen, eine gute Wirksamkeit aufweisen.

Mit Zepatier können Patienten mit HCV GT 4 mit einer INF/RBV-freien Therapie behandelt werden. Auch Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind behandelbar.

Patienten mit vorangegangenen Therapieversagen können mit Zepatier plus RBV über 16 Wochen behandelt werden.

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 einer Limitierung:

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 und 4 bei Erwachsenen, 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.*
- *Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach Lebertransplantation.*

Die maximale Vergütungsdauer ist wie folgt zu begrenzen:

- *Behandlungsnaive und vorbehandelte* Genotyp 1a Patienten ohne Resistenz assoziiertem NS5A Polymorphismus** im HCV Genom: 12 Wochen*
- *Behandlungsnaive und vorbehandelte* Genotyp 1a Patienten mit Resistenz assoziiertem NS5A Polymorphismus** im HCV Genom: 16 Wochen mit Ribavirin*

- Genotyp 1b*** behandlungsnaive Patienten mit Leberfibrose Grad 2 (Metavir-Score): 8 bis 12 Wochen.
- Genotyp 1b*** behandlungsnaive Patienten mit Leberfibrose Grad 3 oder 4 (Metavir-Score) und vorbehandelte Patienten*: 12 Wochen
- Genotyp 4 behandlungsnaive oder vorbehandelte Patienten* mit Rezidiv (Relapser): 12 Wochen
- Genotyp 4 vorbehandelte Patienten* mit virologischem Therapieversagen**** ohne Zirrhose und mit einer basalen Viruslast < 2'000'000 UI/ml: 12 Wochen
- Genotyp 4 vorbehandelte Patienten* mit virologischem Therapieversagen****: 16 Wochen mit Ribavirin

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>.

Kombinationen mit weiteren Arzneimitteln zur Behandlung von CHC werden nicht vergütet.

Die Kosten für den Test auf Resistenz assoziierte NS5A Polymorphismen bei CHC Genotyp 1a werden von der Firma MSD Merck Sharp & Dohme AG übernommen.

- * Genotyp 1 oder 4-Patienten, bei denen eine Behandlung mit Peginterferon alfa + Ribavirin versagt hat oder bei denen eine Behandlung mit Peginterferon alfa+Ribavirin+Boceprevir, Simeprevir oder Telaprevir versagt hat.
- ** NS5A Polymorphismen M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D und Y93C/H/N
- *** Schliesst Patienten mit bekannten Genotyp-1-Subtypen ein, bei denen es sich nicht um die Subtypen 1a oder 1b handelt.
- **** Bei Patienten mit virologischem Therapieversagen handelt es sich um solche, bei denen es im Rahmen einer früheren Behandlung zu einem Nichtansprechen (Null-Response), zu einem Teilansprechen, zu einem virologischen Durchbruch bzw. einem Wiederanstieg der Viruslast (Rebound) oder zu Unverträglichkeit gekommen war.

- Aufgrund des Preisvergleiches mit Harvoni zu Fr. 16'099.79 (Kurkosten für 12 Wochen: 48'299.37), der Kombination Exviera/Viekirax zu Fr. 1'181.09 + Fr. 13'402.05 = Fr. 14'583.04 (Kurkosten für 12 Wochen: Fr. 43'749.42) bei Genotyp 1; sowie Sovaldi + Peginterferon alpha + Ribavirin (Kurkosten für 12 Wochen: Fr. 51'223.23), Sovaldi + Ribavirin (Kurkosten für 24 Wochen: Fr. 96'454.08) bei Genotyp 4.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Befristet bis am 31. Oktober 2017.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Filmtabletten	Fr. 15'269.00	Fr. 15'896.75