



(20329), Daklinza, Bristol-Myers Squibb

Neuaufnahme in Spezialitätenliste per 1. August 2015

1 Zulassung Swissmedic

Daklinza wurde von Swissmedic per 26. Juni 2015 mit folgender Indikation zugelassen:
Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) Genotyp 1, 3 oder 4 bei Erwachsenen angewendet.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:
Daclatasvir ist ein pan-genotypischer Inhibitor des multifunktionellen Nichtstrukturproteins-5A (NS5A-Inhibitor). Daclatasvir hemmt die virale RNA-Replikation sowie das Zusammenfügen der Virionen.
Im Rahmen des vorliegenden Gesuchs wurde die Vergütung von Daklinza für den Genotyp 3 und 4 beantragt. Entsprechend erfolgt die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit im Folgenden nur für diese Genotypen.

Studie Nr. 1: David R. Nelson et al, All-Oral 12-Week Treatment With Daclatasvir Plus Sofosbuvir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: ALLY-3 Phase III Study, Hepatology 2015; 61:1127-1135

In der offenen, unkontrollierten open-label Phase 3 Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Daklinza bei 152 Patienten mit einer HCV-Genotyp 3 Infektion über 12 Wochen untersucht. Die Patienten waren entweder therapienaiv (n=101) oder therapieerfahren (n=51) und erhielten Daklinza 60mg in Kombination mit Sovaldi 400mg jeweils einmal täglich. 21% der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose. 61% hatten ein non-CC IL-28B Genotyp. Mit der 12-wöchigen, oralen Kombinationstherapie Daklinza plus Sovaldi erreichten 90% der therapienaiven Patienten und 86% der therapieerfahrenen Patienten ein SVR12 (Co-primärer Endpunkt). Die SVR Raten waren bei Patienten ohne Zirrhose höher (96%; 105/109) als bei Patienten mit Zirrhose (63%; 20/32).

Studie Nr. 2: Hughes E. et al, Final Clinical Study Report AI444042: A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with PegInterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Genotyp 4, März 2014

In der randomisierten, prospektiven, doppelblinden, multizentrischen klinischen Phase 3 Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV) bei Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp-4-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung untersucht. 10.5% der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose. 75% wiesen einen IL28B non-CC Genotyp auf. Die Patienten erhielten Daclatasvir 60mg einmal täglich (n=82) oder Placebo (n=42) plus pegIFN/RBV während 24 Wochen. Patienten ohne eRVR erhielten für weitere 24 Wochen pegIFN/RBV. Daklinza in Kombination mit pegIFN/RBV war im primären

Endpunkt, Anteil der Patienten mit SVR12, zu Placebo in Kombination mit pegIFN/RBV überlegen. SVR12 wurde von 82% der Patienten im Daklinza-Arm und von 43% der Patienten im Placebo/pegIFN/RBV-Arm erreicht.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit:

In der ALLY-3 Studie waren die häufigsten unerwünschte Arzneimittelwirkungen Kopfschmerzen (20%), Fatigue (19%) und Nausea (12%). Es traten keine arzneimittelbedingten Nebenwirkungen auf, die zu einem Studienabbruch führten. Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir in Kombination mit pegIFN/RBV war mit dem Sicherheitsprofil von Placebo/pegIFN/RBV vergleichbar.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung:

Es werden Packungsgrössen à 28 Tabletten 30mg bzw. 60mg angeboten. Die empfohlene Dosis von Daklinza beträgt 60mg 1x täglich. In Kombination mit anderen Arzneimitteln wird teilweise eine Dosisreduktion von Daklinza auf 1x täglich 30mg empfohlen.

Medizinischer Bedarf:

Für den Genotyp 3 wird bisher Sovaldi in Kombination mit pegIFN/RBV für 12 Wochen (bis 24 Wochen) oder Sovaldi in Kombination mit RBV für 24 Wochen vergütet. In der Valence Studie (Zeuzem S. et al, 2013) erreichten mit dem interferon-freien Sovaldi - Regime über 24 Wochen 84% (210/250) der Patienten insgesamt, sowie 60% (27/45) der Patienten mit Zirrhose ein SVR 12. In der ALLY-3 Studie erreichten 89% der Patienten insgesamt und 63% (20/32) der Zirrhotiker ein SVR12. Im Vergleich zu Sovaldi plus Ribavirin 24 Wochen, kann die Behandlungsdauer mit Daklinza bei ähnlichen Ansprechraten um 50% reduziert werden. Für den Genotyp 4 stellt Daklinza in Kombination mit pegIFN/RBV eine weitere Therapieoption, neben den bereits vergüteten Kombinationstherapien Olysio bzw. Sovaldi in Kombination mit pegIFN/RBV, dar.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
 - *In Kombination mit Sovaldi bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) Genotyp 3 oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 4, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:*
 - *Bioptisch nachgewiesene Leberfibrose Grad 3 oder 4 (Metavir-Score) oder zweimal im Abstand von mindestens 3 Monaten mittels Fibroscan gemessene erhöhte Lebersteifigkeit von >9.5 kPa.*
 - *Symptomatische Patienten mit einer extrahepatischen Manifestation der Hepatitis-C-Infektion unabhängig von Leberschäden.*

Die maximale Vergütungsdauer ist wie folgt zu begrenzen:

- *Genotyp 4: 24 Wochen (24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24 bis 48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin),*
- *Genotyp 3: 12 Wochen*

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>

- Aufgrund des Preisvergleiches mit Sovaldi und Olysio auf der Grundlage der Kurkosten unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Aufgrund des errechneten durchschnittlichen TQV-Niveaus von Fr. 10'626.27 (Genotyp 3) bzw. Fr. 10'664.04 (Genotyp 4).
- Ohne Innovationszuschlag
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
28 Filmtabletten Daklinza 30mg	Fr. 11'139.33	Fr. 11'663.33
28 Filmtabletten Daklinza 60mg	Fr. 11'139.33	Fr. 11'663.33