



(20308) HARVONI, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2019

1 Zulassung Swissmedic

HARVONI wurde von Swissmedic per 16. November 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

«Harvoni wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) vom Genotyp 1 bei Erwachsenen angewendet»

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

In den letzten Jahren wurden verschiedene sogenannte Direct-Acting Antiviral Agents (DAA) entwickelt, die direkt auf den Lebenszyklus des Hepatitis-C-Virus einwirken. Diese Medikamente hemmen verschiedene virale Eiweisse (Protease, Polymerase oder das NS5A-Eiweiss) und verhindern, dass sich die Viren in der Leberzelle vermehren und andere Zellen angreifen können.

Ende 2011 wurden als erste Vertreter der DAA in der Schweiz für den Genotyp 1 zwei Proteasehemmer (INCIVO, VICTRELIS) zugelassen. Die ersten Proteasehemmer, die noch mit Interferon und Ribavirin kombiniert werden müssen, brachten eine Verbesserung der Heilungsraten auf knapp über 70%. Allerdings waren die Nebenwirkungen schwerwiegend. Dies verbesserte sich mit den DAA der zweiten Generation. Das erste dieser Medikamente, der Polymerasehemmer SOVALDI, wurde im Sommer 2014 zugelassen, weitere folgten. Die neuen Medikamente haben den Vorteil, dass sie nur ein- bis zweimal täglich eingenommen werden müssen, deutlich weniger Nebenwirkungen verursachen und durch sie die Therapiedauer deutlich verkürzt werden konnte. Die neuen Medikamente können auch untereinander kombiniert werden, so dass interferonfreie Therapien heute Standard sind.

Folgende DAA der zweiten Generation wurden in der Schweiz zugelassen und deren Aufnahme in die Spezialitätenliste beantragt:

	Swissmedic Zulassung	Aufnahme SL	Wirkstoffe	Zulassung/ Vergütung bei HCV-Ge- notyp
SOVALDI (SOF)	18. März 2014	01. August 2014 Nicht mehr in der SL aufgeführt seit 01.02.2018	Sofosbuvirum (SOF) 400mg	In Kombination bei 1, 2, 3, 4
DAKLINZA (DAC)	26. Juni 2015	01. August 2015 Nicht mehr in der SL aufgeführt seit 01.02.2018	Daclatasvirum (DAC) 30mg, 60mg	In Kombination bei 1, 3, 4
HARVONI (SOF/LDV)	16. Dezember 2014	01. Februar 2015	Sofosbuvirum (SOF) 400 mg / Ledipasvirum (LDV) 90 mg	1
ZEPATIER (GZR/EBR)	01. April 2016	01. Mai 2016	Grazoprevirum (GZR) 100 mg / Elbasvirum / (EBR) 50 mg	1, 4
EPCLUSA (SOF/VEL)	22. September 2016	01. Januar 2017	Sofosbuvirum (SOF) 400 mg / Velpatasvirum (VEL) 100 mg	3, ab 1.7.2017: 1 bis 6
VIEKIRAX (OBV/PTVr)	25. November 2014	01. August 2017 Nicht mehr in der SL aufgeführt seit 01. August 2019	Ombitasvirum (OBV) 12.5 mg / Paritaprevirum (PTV) 75 mg / Ritonavirum (r) 50 mg	1, 4
EXVIERA (DSV)	25. November 2014	01. August 2017 Nicht mehr in der SL aufgeführt seit 01. August 2019	Dasabuvirum (DSV) 250 mg	
MAVIRET (GLE/PIB)	22. September 2017	01. Dezember 2017	Glecaprevirum (GLE) 100 mg / Pibrentasvirum (PIB) 40 mg	1 bis 6
VOSEVI (SOF/VEL/VOX)	08. Dezember 2017	-	Sofosbuvirum (SOF) 400 mg / Velpatasvirum (VEL) 100 mg Voxilaprevir (VOX) 100mg	1 bis 6 (nach Versa- gen anderer DDA)

In klinischen Studien mit den neuen Medikamenten konnten mehr als 90 Prozent der Patienten mit Hepatitis C geheilt werden und dies mit deutlich weniger Nebenwirkungen. Aus medizinischen Gründen, da es sich um eine schleichende Erkrankung handelt, sowie wegen der grossen Zahl von Betroffenen und der hohen Behandlungskosten hat das Bundesamt für Gesundheit (BAG) die Verschreibung der Medikamente mit einer sogenannten Limitatio zuerst eingeschränkt. Die erste Aufnahme war daher befristet und limitiert auf Patienten mit Fibrosegrad F3 und F4. Im Frühjahr 2017 hat das BAG die Vergütung der DAA auf weitere Patientengruppen ausgeweitet, bei denen die Krankheit schneller fortschreitet oder das Übertragungsrisiko erhöht ist. Dies betrifft Patientinnen und Patienten, die sich auch mit dem

HI-Virus und/oder dem Hepatitis-B-Virus infiziert haben sowie intravenös Drogenkonsumierende. Die Vergütung wurde zudem auch auf Patientinnen und Patienten ausgeweitet, bei denen eine erste Therapie erfolglos verlaufen ist und die dringend eine weitere Behandlung benötigen. Im Sommer/Herbst 2017 wurde die Limitierung der DAA, verbunden mit einer Preissenkung für Patienten mit Fibrosegrad F0 und F1 geöffnet. Die befristete Aufnahme wurde mit einer Auflage der Volumenkontrolle verknüpft. HARVONI wurde per 01. Oktober 2017 für zwei Jahre befristet bis zum 30. September 2019 in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen.

Medizinische Leitlinien

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

- **Die European Association for the Study of the Liver (EASL) (Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>)**
- Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection
- Die Schweizer Expertenempfehlung: Swiss Association for the Study of the Liver SASL and Swiss Society for Infectious Diseases, Treatment of Chronic Hepatitis C (Stand August 2018)
- "S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“, Ausgabe 2018

Das BAG berücksichtigt für die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit (TQV) primär die europäischen EASL Empfehlungen:

Folgende Therapieregimes werden für HCV-monoinfizierte oder HCV/HIV-coinfizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne Zirrhose (therapienaiv oder therapieerfahren) empfohlen:

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Folgende Therapieregimes werden für HCV-monoinfizierte oder HCV/HIV-coinfizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C mit kompensierter Zirrhose (therapienaiv oder therapieerfahren) empfohlen:

Table 8. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

EPCLUSA (SOF/VEL) wird einzig nicht empfohlen bei Patienten mit Zirrhose und Genotyp 3. Der Einsatz von HARVONI (SOF/LDV) und ZEPATIER (GZR/EBR) ist praktisch deckungsgleich, deren Einsatz wird jedoch weniger breit empfohlen als derjenige von EPCLUSA. MAVIRET (GLE/PIB) kann bei allen Genotypen ohne Einschränkung eingesetzt werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden keine relevanten neuen Studien eingereicht.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet erfüllt:

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 auch zu einer spontanen Heilung. Mit Erweiterung der Limitierung im Jahr 2017 überlässt das BAG die Verantwortung über den Einsatz der Therapien nun den spezialisierten Ärzten. Es sollen weiterhin ausschliesslich Fachärzte der Infektiologie, der Gastroenterologie mit Schwerpunkt Hepatologie und Suchtmediziner darüber entscheiden, bei welchen Patientinnen und Patienten eine Behandlung medizinisch angezeigt ist.

Eine Limitierung eines Arzneimittels kann grundsätzlich durch das BAG erweitert werden, sofern die WZW-Kriterien dafür erfüllt sind. Anträge von Pharmaunternehmen für eine Limitierungserweiterung würden, sofern diese mit substantiellen Preisanpassungen einhergehen, vom BAG geprüft.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
" *Befristete Limitierung bis zum 30. September 2021*
Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 bei Erwachsenen.
Die maximale Vergütungsdauer ist wie folgt zu begrenzen:

- *Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit HCV RNA vor der Behandlung < 6 Millionen I.E./ml: 8 Wochen;*
- *Therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit HCV RNA vor der Behandlung ≥ 6 Millionen I.E./ml: 12 Wochen;*
- *Therapienaive Patienten mit Zirrhose: 12 Wochen;*
- *Therapieerfahrene Patienten ohne Zirrhose: 12 Wochen;*
- *Therapieerfahrene Patienten mit Zirrhose: 12 Wochen;*
- *Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: Harvoni + Ribavirin für 12 Wochen;*
- *Patienten mit dekompensierter Zirrhose, unabhängig vom Transplantationsstatus: Harvoni + Ribavirin für 12 Wochen.*

Bei einer 12-wöchigen Behandlung mit Harvoni vergütet Gilead Sciences Switzerland Sàrl nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, den Fabrikabgabepreis der dritten, nachweislich verabreichten Packung zu Fr.14'034.42 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.

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>.

Kombinationstherapien mit weiteren Hepatitis C Medikamenten werden nicht vergütet.“

- Die Aufnahme wird mit folgenden Auflagen verbunden:
 - Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Das Neuaufnahmegesuch soll, falls vorliegen, neue Daten zur Wirksamkeit und Zweckmässigkeit und vollständig aktualisierte Daten zur Wirtschaftlichkeit und Limitierung enthalten. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird HARVONI nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
 - Gilead Sciences Switzerland Sàrl gibt dem BAG im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückvergütungen pro Krankenversicherer an.
 - (20308) HARVONI muss per 01. Oktober 2019 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht das Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn das Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist.

- aufgrund des folgenden TQV für HARVONI / 28 Stk / 90/400mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Kurkosten [Fr.]
HARVONI (SOF/LDV)	28 Stk / 90/400mg	14034.42	1 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	28'068.84
ZEPATIER (GZR/EBR)	28 Stk / 100/50mg	9825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25
EPCLUSA (SOF/VEL)	28 Stk / 400/100mg	9825.75	1 Tabl. 1x/d (12 Wochen)	29'477.25
MAVIRET (GLE/PIB)	84 Stk / 100/40mg	14738.63	3 Tabl. 1x/d (8 Wochen)	29'477.26
TQV-Niveau				29'477.25
TQV-Preis (FAP)				14'738.63

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 09. August 2019 mit Preisen aus A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK.

Für den APV werden folgende Wechselkurse berücksichtigt: Fr. 1.13/Euro; Fr. 1.29/GBP; Fr. 0.1521/DKK; Fr. 0.1087/SEK.

Aus dem APV resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

	APV (FAP)
Filmtabl, 400/90mg, 28 Stk	Fr. 15'358.58

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Der berechnete FAP aus APV und TQV liegt oberhalb dem bisherigen FAP, somit wird der bisherige FAP weiterhin als wirtschaftlich erachtet,
- zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Filmtabl, 400/90mg, 28 Stk	Fr. 14'034.42	Fr. 14'631.30

- 5 Die Neuaufnahme ist befristet per 01. Oktober 2019 bis zum 30. September 2021.**