



(20308) HARVONI, Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Befristete Aufnahme und Änderung/ Erweiterung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2017

1 Zulassung Swissmedic

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

„Harvoni wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) vom Genotyp 1 bei Erwachsenen angewendet (siehe „Dosierung/Anwendung“ und „Eigenschaften/Wirkungen“).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet wirksam:

Wirkstoffklasse, Wirkmechanismus.

Sofosbuvir (SOF) ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B. Ledipasvir (LDV) ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein abzielt, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist.

Wirksamkeitsdaten aus den vorgelegten Studien:

Für die Beurteilung der Wirksamkeit für die Aufnahme in die SL per 1. Februar 2015 waren drei offene Phase-III-Studien bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 relevant:

- ION-1: n= 865, nicht vorththerapiert, 16% mit kompensierter Zirrhose.
- ION-2: n=440, vorththerapiert (nach Versagen einer Interferon-haltigen Therapie, bei 53% einschliesslich eines Proteaseninhibitors), 20% mit kompensierter Zirrhose.
- ION-3: n=647, nicht vorththerapiert, ohne Zirrhose.

Studie 1

Die **ION1-Studie** war eine multizentrische, randomisierte, open-label Phase-III-Studie, durchgeführt über 12 oder 24 Wochen bei 865 Patienten mit HCV-Genotyp 1a oder 1b.

Die Studienteilnehmer wurden in die folgenden Studienarme eingeteilt:

1. Gruppe: 24 Wochen Arm: LDV/SOF
2. Gruppe: 24 Wochen Arm: LDV/SOF + RBV (Ribavirin) 1'000-1'200 mg/Tag
3. Gruppe: 12 Wochen Arm: LDV/SOF
4. Gruppe: 12 Wochen Arm: LDV/SOF + RBV 1'000-1'200 mg/Tag

Im primären Endpunkt wurde der Anteil der Studienteilnehmer (%) mit Viruselimination (sustained virological response = SVR12), definiert als Erreichen einer HCV RNA kleiner als die Nachweisgrenze, 12 Wochen nach dem Ende der Behandlung untersucht. Die folgenden SVR12-Raten wurden ermittelt:

1. Gruppe: 98% (95%-KI: 95-99) der Teilnehmer (212 von 217) erzielten eine SVR12.
2. Gruppe: 99% (95%-KI: 97-100) der Teilnehmer (215 von 217) erzielten eine SVR12.
3. Gruppe: 99% (95%-KI: 96-100) der Teilnehmer (211 von 214) erzielten eine SVR12.
4. Gruppe: 97% (95%-KI: 94-99) der Teilnehmer (211 von 217) erzielten eine SVR12.

Bei insgesamt 2 Patienten wurde nach dem Ende der Behandlung ein virologisches Rezidiv beobachtet.

Die ION-1-Studie hat gezeigt, dass bei einer Therapie mit LDV/SOF in dieser Studienpopulation weder der Zusatz von RBV noch eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen einen massgeblichen Mehrwert bringt.

Studie 2

In der multizentrischen, randomisierten, open-label Phase-III-**Studie ION-2** wurde die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von HARVONI in 440 vorbehandelten Patienten mit und ohne Zirrhose untersucht. Die Dauer betrug 12 oder 24 Wochen mit und ohne RBV. Insgesamt wurden in allen Armen SVR Raten von 94-99% erreicht. Sowohl der Zusatz von RBV, wie auch die Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen führten zu keiner signifikanten Verbesserung der Resultate.

Die folgenden Gruppen wurden in dieser Studie untersucht:

1. Gruppe: 24 Wochen Arm: LDV/SOF
2. Gruppe: 24 Wochen Arm: LDV/SOF + RBV (Ribavirin) 1'000-1'200mg/Tag
3. Gruppe: 12 Wochen Arm: LDV/SOF
4. Gruppe: 12 Wochen Arm: LDV/SOF + RBV 1'000-1'200mg/Tag

Die SVR12-Raten waren in allen vier Behandlungsgruppen überlegen im Vergleich zu der angepassten historischen Kontrollrate von 60% ($p < 0,001$). Folgende SVR12-Raten wurden ermittelt:

1. Gruppe: 99% (95%-KI: 95-100%) der Teilnehmer (108 von 109) erreichten eine SVR12, kein Teilnehmer erlitt ein Rezidiv.
2. Gruppe: 99% (95%-KI: 95-100%) der Teilnehmer (110 von 111) erreichten eine SVR12. Bei 1 Teilnehmer kam es aufgrund Non-Compliance zu einem virologischen Versagen (Rebound).
3. Gruppe: 94% (95%-KI: 87-97%) der Teilnehmer (102 von 109) erreichten eine SVR12, 7 Teilnehmer erlitten ein Rezidiv.
4. Gruppe: 96% (95%-KI: 91-99%) der Teilnehmer (107 von 111) erreichten eine SVR12, 4 Teilnehmer erlitten ein Rezidiv.

Studie 3

In der **ION-3-Studie**, einer multizentrischen, open-label Phase-III-Studie über 8 oder 12 Wochen mit 647 Patienten mit HCV-Genotyp 1a oder 1b wurden die Teilnehmer in die folgenden Studienarme eingeteilt:

1. Gruppe: 12 Wochen Arm: LDV/SOF
2. Gruppe: 8 Wochen Arm: LDV/SOF + RBV 1'000-1'200mg/Tag
3. Gruppe: 8 Wochen Arm: LDV/SOF

Der Anteil der Studienteilnehmer (%) mit SVR12 war wie folgt:

1. Gruppe: 95% (95%-KI: 92-98%) der Teilnehmer (206 von 216) erzielten ein SVR12, bei 3 Teilnehmern kam es zu einem Rezidiv.
2. Gruppe: 93% (95%-KI: 89-96%) der Teilnehmer (201 von 216) erzielten ein SVR12, bei 9 Teilnehmern kam es zu einem Rezidiv.
3. Gruppe: 94% (95%-KI: 90-97%) der Teilnehmer (202 von 215) erzielten ein SVR12, bei 11 Teilnehmern kam es zu einem Rezidiv.

Das 8-wöchige RBV-freie LDV/SOF-Regime war nicht unterlegen gegenüber dem 8-wöchigen RBV-haltigen Regime und dem 12-wöchigen LDV/SOF-Regime. Aufgrund der Resultate aus der ION-1 Studie wurde in der ION-3 Studie die Behandlungsdauer auf 8 Wochen verringert. In allen drei Behandlungsarmen wurden dabei SVR Raten zwischen 93-95% erreicht. Eine Subanalyse der ION-3-Studie zeigte, dass bei den Patienten in den 8-Wochen-Armen die Viruslast einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Unter den Patienten, welche keine SVR erreichten wiesen signifikant mehr Patienten eine Viruslast > 6 Mio. I.E./ml auf als unter den Patienten, welche eine SVR erzielten.

Die Wirksamkeit von Ledipasvir als Teil eines Wiederbehandlungsregimes bei Patienten mit vorheriger Exposition und Resistenzselektion gegenüber einem NS5A-Inhibitor ist nicht erwiesen.

Die ZulassungsinhaberIn hat mit vorliegendem Gesuch drei systematische Real-Life Analysen (Studien unter Alltagsbedingungen) eingereicht:

- Ingiliz, Patrick, et al. "Sofosbuvir and Ledipasvir for 8 Weeks for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in HCV-Monoinfected and HIV-HCV-Coinfected Individuals: Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO-01)." *Clinical Infectious Diseases* 63.10 (2016): 1320-1324.
- Terrault, Norah A., et al. "Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response." *Gastroenterology* 151.6 (2016): 1131-1140.
- Kowdley, Kris V., et al. "Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection." *Hepatology* 65.4 (2017): 1094-1103.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Diese Daten bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von HARVONI unter unkontrollierten Studienbedingungen. Für das vorliegende Neuaufnahmegesuch wurden keine neuen Phase-III-Studien eingereicht. Die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von HARVONI wurde bereits bei Aufnahme in die SL per 1. Februar 2015 überprüft und befristet als erfüllt erachtet. In den für die Aufnahme von HARVONI in die SL geprüften Studien ION 1, 2 und 3 wurden auch Patientinnen und Patienten mit Leberfibrosegrad F0 und F1 eingeschlossen und SVR > 90% aufgezeigt. Infolgedessen wird auch die Wirksamkeit für Patienten mit Fibrosegrad F0 und F1 als erfüllt erachtet.

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Beurteilung der Sicherheit von HARVONI beruht auf gepoolten Daten aus drei klinischen Phase-III-Studien mit 215, 539 und 326 Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang mit HARVONI behandelt wurden, sowie mit 216, 328 bzw. 328 Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang eine Kombinationstherapie mit HARVONI + Ribavirin erhielten. Diese Studien enthielten keine Kontrollgruppe, die nicht HARVONI erhielt.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen dauerhaft absetzten, betrug 0%, <1% und 1% der Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang mit HARVONI behandelt wurden, sowie <1%, 0% und 2% der Patienten, die 8, 12 bzw. 24 Wochen lang eine Kombinationstherapie mit HARVONI + Ribavirin erhielten.

Am häufigsten werden Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall und Schlaflosigkeit als unerwünschte Ereignisse unter der Fixkombination allein beobachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen befristet gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosis von HARVONI beträgt eine Tablette zu 400 mg/90 mg, einmal täglich unabhängig von einer Mahlzeit. Die empfohlene Dauer der Behandlung liegt laut Fachinformation je nach Subgruppe zwischen 8 und 24 Wochen. Die Packungsgrösse umfasst 28 Filmtabletten zu 400 mg SOF und 90 mg LDV.

Medizinischer Bedarf

Die zweite Generation der DAAs haben sich seit Markteinführung als Standardtherapie etablieren können. Gegenüber den DAAs der ersten Generation, welche mit Peginterferon alfa-2a (IFN) kombiniert werden mussten, zeigt sich für die zweite Generation der DAAs eine positive Nutzen-Risiko Bilanz. Die DAAs der zweiten Generation weisen hohe Heilungsraten bei guter Verträglichkeit auf. Während DAAs der ersten Generation (kombiniert mit IFN/RBV) den Virus in rund 70% der Patienten eliminieren konnten, zeigt HARVONI beim Genotyp 1 SVR > 90%. HARVONI ist eine Therapiealternative beim Genotyp 1 und kann mit einer einmal täglichen Tabletteneinnahme je nach Ausprägung des Leberschadens und vorangegangenen Therapieversagen während 8, 12 oder 24 Wochen verabreicht werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen befristet wirtschaftlich:

- mit einer Limitierung:
*„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.*

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.“

- aufgrund des Preisvergleiches mit in der Hauptindikation Genotyp 1 mit EPCLUSA, EXVIERA/VIKIRAX und ZEPATIER auf der Grundlage der durchschnittlichen Kurkosten für 12 Wochen zu Fr. 34'531.41 unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz.
- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 16'558.36), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: Dänemark, Deutschland, Niederlande, Grossbritannien, Frankreich, Schweden, Belgien, Finnland und Österreich. 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)
28 Filmtabletten, 90mg/400mg	Fr. 14'034.42	Fr. 14'631.30

- 5 Die Aufnahme und die Änderung der Limitierung sind befristet bis zum 30. September 2019.**