

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Telaprevir (INCIVO®)

Janssen Cilag

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen	4
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	4
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP3A	Cytochrom P450-3A
DNA	Desoxy ribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EKG	Elektrokardiogramm
eRVR	Extended rapid virological response
FSS	Fatigue severity scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IL 28B	Interleukin 28B
OR	Odds Ratio
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RVR	Rapid virological response
SCAR	Severe cutaneous adverse reaction
SVR	Sustained virological response

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Jochen Fleischmann
Position:	Head Health Economics & Market Access
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1
Telefon:	02137 955 287
Fax:	02137 955 931
E-Mail:	jfleisch@its.jnj.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Telaprevir
Markenname:	INCIVO®
ATC-Code:	J05AE11 (von der WHO temporär festgelegt)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Telaprevir ist ein für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) **neuer Wirkstoff**. Telaprevir gehört zur **völlig neuen Klasse** oral verfügbarer, direkt antiviral wirkender Wirkstoffe, der **HCV NS3-4A Proteaseinhibitoren**. Er wirkt als spezifischer Inhibitor der NS3-4A Serin-Protease des Hepatitis-C-Virus. Diese Protease ist für die virale Replikation essentiell.

Telaprevir entfaltet seine antivirale Aktivität in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin (T/PR-Regime). Die primäre Aufgabe des Telaprevir in einem T/PR-Behandlungsregime ist es, sehr schnell (innerhalb von 4 Wochen) die Viruslast zu beseitigen und die Replikation der Wildtyp-Viren und der Varianten mit niedriger Telaprevir-Resistenz zu hemmen. Ergänzend werden durch PegInterferon/Ribavirin verbleibende Wildtypen und Varianten mit hoher Telaprevir-Resistenz eradiziert.

Der Wirkmechanismus von Telaprevir, die Hemmung der Replikation des Hepatitis-C-Virus, ist abzugrenzen von der Wirkweise des bisherigen Therapiestandards, der Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Interferon wirkt indirekt, unspezifisch antiviral, indem es Wirtszellen in einen antiviralen Status versetzt und somit die Zell-Widerstandskraft gegenüber einer viralen Infektion erhöht. Der wichtigste antivirale Effekt von Interferon ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Hemmung der viralen Proteinsynthese; es greift jedoch nicht direkt die Replikation des Virus an.

Ribavirin verstärkt Interferon. Ribavirin ist ein Purinnukleosid-Analog, das die Replikation von RNA- und DNA-Viren hemmt. Der eigentliche Wirkmechanismus von Ribavirin ist noch nicht genau bekannt. Bekannt ist, dass Ribavirin die Synthese der viralen Messenger-RNA hemmt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
INCIVO [®] ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: - die nicht vorbehandelt sind; - die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)*.	19. September 2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. * Ausführliche Darstellung in der Fachinformation INCIVO [®]		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem GBA fand am 06.07.2011 statt. Hierin wurde die Kombination aus pegyliertem Interferon alfa (2a oder 2b) und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der **Indikation** „chronische Hepatitis C vom Genotyp 1 (nicht vorbehandelt und vorbehandelt)“ kommen als medikamentöse Behandlungen zur Eradikation des Hepatitis-C-Virus pegyliertes oder nicht-pegyliertes Interferon alfa alleine oder in Kombination mit Ribavirin in Frage. Nicht-pegyliertes Interferon scheidet als Vergleichstherapie aus, da dessen Indikation mit der der Telaprevir-Tripeltherapie nicht präzise übereinstimmt. Pegyliertes Interferon alfa alleine oder in Kombination mit Ribavirin sind in der Indikation der Telaprevir-Tripeltherapie zugelassen.

Eine **Bewertung des GBA** liegt nicht vor. Die Evidenz zeigt, dass die Kombination von pegyliertem Interferon alfa mit Ribavirin dem pegylierten Interferon alfa allein in der Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion des Genotyp 1 überlegen ist. Die deutsche S3-Leitlinie wie auch die EASL-Leitlinie definieren daher pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin als Standard.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pegyliertes Interferon alfa existiert in zwei Formen (2a und 2b). Eine Betrachtung der direkt vergleichenden Evidenz zeigt eine tendenzielle Überlegenheit von pegyliertem Interferon alfa 2a im Endpunkt SVR, zudem besteht für dieses ein geringer Kostenvorteil.

Hier werden beide Formen des pegylierten Interferons alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Im Rahmen der Ermittlung des Zusatznutzens von Telaprevir können beide Formen als austauschbar angesehen werden. Standardbehandlungsdauer für die Vergleichstherapie sind dabei 48 Wochen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Telaprevir kombiniert mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) zugelassen. Hepatitis C ist eine **schwerwiegende und prinzipiell behandlungsbedürftige Krankheit**, ausgelöst durch HCV. Hepatitis C schädigt über lange Zeiträume (20-30 Jahre) die Leber, was zu dekompensierter Zirrhose mit folgender Lebertransplantation und/oder Leberzellkarzinom führen kann. Hepatitis C kann sich weiterhin auch in Einschränkungen der Lebensqualität (z.B. Müdigkeit) und extrahepatischen Symptomen äußern.

Der Nutzen der Behandlung drückt sich in der **Heilung der Hepatitis C** durch Eradizierung des HCV aus. Es ist anerkannter Stand der Wissenschaft (Leitlinien), Heilung der Hepatitis C in Form des Parameters **Sustained Virologic Response** (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR) zu messen. SVR geht mit langfristiger Virusfreiheit und Senkung der leberbezogenen und allgemeinen Mortalität einher. Zusatznutzen drückt sich u.a. in höheren SVR-Raten aus.

Es wurden **8 Studien (6 randomisiert kontrolliert im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie)** herangezogen. Alle Studien haben als **primären Nutzenparameter SVR** geprüft. Daneben wurden virologische Verlaufsp Parameter betrachtet: **frühes virologisches Ansprechen** in Woche 4: RVR; in Woche 4 und 12: eRVR; **Rückfall** nach bereits erreichter Virusfreiheit nach Therapieende: **Relapsrate**. Das frühe virologische Ansprechen gibt Auskunft, ob eine **Verkürzung der Gesamttherapiezeit** von 48 auf 24 Wochen möglich ist. Gemessen wurden außerdem die **Lebensqualität** und **unerwünschte Ereignisse** während der Behandlung.

Da es sich bei SVR als primäres Nutzenmaß um ein dichotomes Ereignis handelt, wurde als **relatives Effektmaß** für den Zusatznutzen die **Odds Ratio (OR)** gewählt. In Vergleichsstudien wurden bei therapienaiven Patienten gepoolte SVR-Raten **von 74%** (zweckmäßige Vergleichstherapie: 46%) sowie bei erfolglos vorbehandelten Patienten insgesamt **von 61%** (Vergleich: 15%) festgestellt. Bei den einzelnen Gruppen der vorbehandelten Patienten wurden gepoolte SVR-Raten von **81% bei Relapsen** (Vergleich:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

21%), **42% bei Non-Respondern** (Vergleich: 9%) gemessen. Übersetzt in OR bedeutet das: Über alle Patienten hinweg ist die OR 4,19 (95%-KI: 2,74-6,41). Bei therapienaiven Patienten beträgt die OR 3,25 (2,41-4,38), bei allen erfolglos vorbehandelten Patienten 8,35 (5,48-12,74); bei Relapsern 14,38 (7,33-28,23) und bei Non-Respondern 7,01 (3,60-13,65). **Somit zeigt sich erhebliche Überlegenheit** der Telaprevirkombination im Endpunkt SVR für alle Patientengruppen. Alle Ergebnisse sind **hochsignifikant und in allen Vergleichsstudien konsistent** berichtet.

Die Überlegenheit von Telaprevir zeigt sich auch **im frühen virologischen Ansprechen**. Die gepoolten eRVR-Raten bedeuten für **63% der therapienaiven Patienten** (Vergleich: 9%) und **66% der Relapspatienten** (Vergleich: 2%) die Möglichkeit, **die Therapie von 48 auf 24 Wochen zu verkürzen**. Unter der Vergleichstherapie können nur 10% der therapienaiven Patienten verkürzen.

Die Untersuchung der **Lebensqualität während der Behandlung** zeigt: Während der 12 Wochen zusätzlichen Gabe von Telaprevir **bleibt die Lebensqualität gleich** (u.a. Fatigue Severity Scale). Die Verkürzung der Therapie von 48 auf 24 Wochen bedeutet eine **geringere Einschränkung in der Lebensqualität**; therapienaive Patienten können die Behandlungsdauer unter der Telaprevir-Tripeltherapie deutlich häufiger verkürzen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Telaprevir wird in der Zielpopulation unter **Beachtung aller Endpunkte ein erheblicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** beansprucht. Dieser Zusatznutzen ist als **belegt** anzusehen (Evidenzlevel Ia und Ib mit konsistent gleichgerichteten und deutlichen Ergebnissen). Ein belegter erheblicher Zusatznutzen ergibt sich auch bei **Betrachtung einzelner Patientengruppen**: therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (Relaps-Patienten, partielle Responder, Null-Responder). Für die Gruppe der HIV/HCV- bzw. HBV/HCV-Ko-Infizierten wird derzeit kein Zusatznutzen beansprucht, da die Studien für HIV-Ko-Infizierte noch laufen.

Um ein **Gesamtmaß für den Zusatznutzen** von Telaprevir abzuleiten, muss primär der mit Heilung verknüpfte Endpunkt nachhaltiges virologisches Ansprechen (SVR) betrachtet werden. Hinzu kommen die virologischen Verlaufsp Parameter Relaps-Rate, frühes virologisches Ansprechen in Woche 4 (rapid virologic response: RVR) und in Woche 4 und 12 (extended rapid virologic response, eRVR) mit der Möglichkeit zur Therapiezeitverkürzung. Weiterhin werden die Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse während der Behandlung betrachtet.

Zur Bestimmung des Zusatznutzens kommt der **Heilung der Hepatitis C, gemessen im Endpunkt nachhaltiges virologisches Ansprechen (SVR)** überragende Bedeutung zu. (Fehlen des Nachweises der HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende). In Langzeitstudien wurde gezeigt, dass SVR langfristiger Virusfreiheit entspricht (<1% sogenannte späte Relapser nach diesem Zeitpunkt). SVR ist verbunden mit dem Stopp der Progression der Lebererkrankung bzw. führt zur Rückbildung der Leberschädigung und einer Senkung der leberspezifischen bzw. allgemeinen Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne SVR oder mit unbehandelten HCV-Patienten.

Obwohl Hepatitis C-Patienten seit den frühen 1990er Jahren mit dem Ziel der Viruseradikation mit zugelassenen Therapien behandelbar sind und bspw. für Genotyp 2/3-Patienten Heilung bei ca. 80% erreicht wird, haben Patienten mit HCV Genotyp 1 bisher nur geringe Erfolgschancen (40-50% bei Erstbehandlung; deutlich weniger bei Retherapie). Telaprevir ermöglicht es, die **Heilungschancen der Hepatitis C vom Genotyp 1 auf das Niveau der Heilungschancen für andere Genotypen** zu heben. Wie ausgeführt wurden in Vergleichsstudien über alle Patientengruppen (therapienaiv und erfolglos vorbehandelt) eine **hochsignifikante und konsistente Überlegenheit von Telaprevir zur zweckmäßigen Vergleichstherapie** nachgewiesen (OR über alle Patienten: 4,19 (95%-KI: 2,74-6,41), therapienaive: 3,25 (2,41-4,38); therapieerfahrene: 8,35 (5,48-12,74), s.o.).

Auch bei Betrachtung von **Subgruppen** bleiben die Ergebnisse konsistent. Die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegylierten Interferon alfa und Ribavirin führt unabhängig von Geschlecht, Sub-Genotyp des Hepatitis-C-Virus (1a/1b), IL28-B-Genotyp, Ausgangsviruslast, Stadium der Lebererkrankung und Alter zu höheren SVR-Raten als die zweckmäßige Vergleichstherapie (bei tw. kleinen Patientenzahlen). Insbesondere **bei als**

schwierig behandelbar geltenden Patienten mit hoher Ausgangsviruslast, mit Zirrhose oder weit fortgeschrittener Fibrose, zeigt Telaprevir deutlich höhere Heilungsraten als die zweckmäßige Vergleichstherapie und damit einen erheblichen Zusatznutzen.

Beachtet man, dass bei der Hälfte der Patienten mit chronischer Infektion mit HCV Genotyp 1 die Hepatitis bisher nicht heilbar war und für die Wiederbehandlung von erfolglos vorbehandelten Patienten aufgrund der sehr geringen Erfolgschancen faktisch kein Standard bestand, **so ist im Endpunkt Heilung, gemessen in SVR, der Zusatznutzen als erheblich zu sehen. Patienten, die bisher nicht heilbar waren, wird eine Heilung ermöglicht.** Die Ergebnissicherheit ist hoch (in 6 randomisierten kontrollierten qualitativ hochwertigen Studien mit niedrigem Verzerrungspotential und mit sehr konsistenten, klar in eine Richtung weisenden Ergebnissen und deren Meta-Analysen, Evidenzlevel Ib und Ia). Damit ist in diesem Endpunkt der **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** erbracht.

Die virologischen Verlaufparameter bestätigen dieses Bild. Telaprevir führt zu geringeren Relapseraten und zu deutlich höherem frühen virologischen Ansprechen in Woche 4 sowie in Woche 4 und Woche 12 der Behandlung. Dies ist Basis für die Verkürzung der Therapiedauer unter der Telaprevir-Behandlung bei 63% der therapienaiven Patienten und 66% der Relapser.

Der damit verbundene Zusatznutzen wird durch die Betrachtung der **Lebensqualität** während der Behandlung bestätigt. Diese bleibt trotz zusätzlicher Gabe von Telaprevir zunächst gleich; bei Verkürzung der Therapie auf 24 Wochen kommt es zu einer geringeren Einschränkung in der Lebensqualität im Vergleich zur Vergleichstherapie.

Telaprevir wird additiv zum Standard gegeben, der in hohem Maß mit **unerwünschten Ereignissen** behaftet ist. Das Muster der aus der Therapie mit dem Standard bekannten unerwünschten Ereignisse tritt auch unter Telaprevir auf, teilweise in höherem Ausmaß und anderen Schweregraden. Das gilt vor allem für Rash (Hautausschlag) und Anämie. Es ist ein zusätzlicher Schaden festzustellen. Diese zusätzlichen unerwünschten Ereignisse wurden eingehend untersucht und entsprechende Managementpläne in Kraft gesetzt. Die Nebenwirkungen sind reversibel und handhabbar.

Zusammengefasst überwiegen die durch Telaprevir deutlich gesteigerten Heilungschancen einer chronischen Hepatitis-C-Infektion sowie ermöglichten Therapiezeitverkürzungen den zusätzlichen Schaden. Insofern wird insgesamt ein **belegter erheblicher Zusatznutzen von Telaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie** beansprucht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Telaprevir ist in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin für das Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C (Genotyp 1) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose)“ zugelassen. In dieser Gruppe gibt es Patienten, die sich aufgrund von Kontraindikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und/oder Telaprevir nicht für eine solche Therapie eignen.

Die verbleibende Zielpopulation unterteilt sich in **nicht vorbehandelte** und **erfolglos vorbehandelte** Patienten. Erfolglos vorbehandelte Patienten wurden mit einer Therapie aus pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin behandelt, weisen aber noch HCV-RNA im Blut auf. Diese Gruppe besteht aus Relaps-Patienten, Teil-Respondern und Null-Respondern. **Relaps-Patienten** waren zwar zum Ende der Vorbehandlung virusfrei, d.h. haben auf die Behandlung angesprochen, haben aber keine SVR erreicht (HCV-RNA war 24 Wochen nach Behandlungsende wieder nachweisbar). **Teil-Responder** und **Null-Responder** (zusammengefasst: **Non-Responder**) haben nie ausreichend auf Vorbehandlung angesprochen, d.h. HCV-RNA war immer nachweisbar. Bei Null-Respondern ist die HCV-RNA zur 12. Therapiewoche um weniger als 2 log₁₀-Stufen abgefallen.

Eine spezielle Gruppe sind Patienten mit HIV/HBV-**Ko-Infektion**. Diese gelten als schwierig behandelbar; es sind keine oder nur limitierte Daten vorhanden. Für die HIV/HCV-Ko-Infizierten zeigen erste Ergebnisse einer Phase IIa-Studie ein deutlich höheres frühes Ansprechen unter Telaprevir als unter Standardtherapie. Weitere Studien zur HCV-Therapie in dieser Population laufen; es wird hier zunächst kein Zusatznutzen beansprucht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine chronische Hepatitis-C-Infektion Genotyp 1 wird aktuell mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt. Genotyp 1-Patienten sind im Vergleich zu mit anderen Genotypen infizierten Patienten schwer behandelbar und haben geringere Heilungschancen.

Die **Standardtherapiedauer** unter der Vergleichstherapie beträgt 48 Wochen; nur bei ca. 10% der nicht vorbehandelten Patienten kann auf 24 Wochen verkürzt werden; bei erfolglos vorbehandelten Patienten ist keine Verkürzung möglich.

Die **Erfolgsraten** der bisherigen Standardtherapie in Bezug auf Heilung – gemessen in anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR) – sind bei Genotyp 1-Patienten geringer als bei anderen Genotypen; bei nicht vorbehandelten Patienten liegt sie bei 40-50%; bei erfolglos vorbehandelten Patienten zwischen 4-21% (Non-Responder) bzw. zwischen 23-31% (Relapser).

Der therapeutische Bedarf besteht somit in einer **Erhöhung der Erfolgs- und Heilungschancen** sowohl in der erstmaligen Therapie als auch insbesondere bei Re-Therapie sowie in der **Verkürzung der Therapiedauer**. Die Deckung dieser beiden Bedarfe ist durch die Endpunkte des klinischen Studienprogramms für Telaprevir belegt. Die Erfolgchancen auf Heilung, werden für therapienaive Patienten auf gepoolt 74% erhöht; für erfolglos vorbehandelte Patienten insgesamt auf 61% bzw. 81% (Relapser) und 42% (Non-Responder). Somit wird für die Re-Therapie erfolglos vorbehandelter Genotyp 1-Patienten ein neuer effektiver Standard geschaffen. Auch Patienten mit hoher Viruslast oder kompensierter Zirrhose profitieren erheblich von der Telaprevir-Therapie. Gleichzeitig ermöglicht Telaprevir für 63% der nicht vorbehandelten Patienten und 66% der Relapspatienten, die Therapie auf 24 Wochen zu verkürzen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	116.803 (inklusive nicht-diagnostizierte Patienten)	39.079 (tatsächlich diagnostizierte prävalente Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV (potentiell)	Anzahl der Patienten in der GKV (tatsächlich diagnostiziert)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Nicht vorbehandelte Patienten	Erheblich	89.591	11.867
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten insgesamt	Erheblich	27.212	27.212
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Relapser	Erheblich	10.314	10.314
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Partielle Responder	Erheblich	8.449	8.449
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Null-Responder	Erheblich	8.449	8.449
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Die Dossievorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses erfordern es, die sogenannten Jahrestherapiekosten zu berechnen, in dem Sinne, dass unterstellt wird, die gesamte Zielpopulation für ein neues Medikament wird auch innerhalb eines Jahres behandelt; der Begriff „Jahrestherapiekosten“ impliziert also jährlich wiederkehrende Kosten. Diese Annahme mag für langfristig und ständig zu behandelnde chronische Erkrankungen richtig sein, ist aber für eine Therapie wie Telaprevir irreführend.

Das zeigt folgende Überlegung: Die unten ausgewiesenen Kosten entstehen, wenn die gesamte Zielpopulation von 116.803 Patienten innerhalb eines Jahres behandelt werden würde. Insgesamt 70% dieser Patienten wären dann geheilt und würden keine weitere antivirale Behandlung ihrer chronischen Hepatitis-C-Infektion benötigen; die verbleibenden Patienten würden für eine Wiederbehandlung nicht in Frage kommen. Im Folgejahr wären dann nur noch die Kosten für tatsächlich neu hinzukommende Patienten relevant. Nutzt man näherungsweise die in Modul 3 ermittelte Neuzugangsrate, so würde die Zahl der relevanten Patienten im Folgejahr auf ca. 3000 zurückgehen; ein großer Teil der Hepatitis C-Epidemie in Deutschland wäre damit beseitigt.

Das Charakteristikum der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion liegt vielmehr darin, dass jährlich ein relativ kleiner Teil an Patienten aus einem großen Pool an (größtenteils noch gar nicht diagnostizierten) Patienten behandelt wird. Es ist wenig sinnvoll, die Jahrestherapiekosten bezogen auf den Gesamtpool zu berechnen; sinnvoll ist vielmehr die erwartete Zahl an Patienten pro Jahr. In den unten stehenden Rechnungen ist daher immer auch diese realistisch erwartete Zahl von 14.000 Patienten/Jahr ausgewiesen.

Geben Sie in Tabelle I-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Behandlung der gesamten potentiellen Patientenpopulation)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (tatsächliche Jahrestherapiekosten bei 14.000 Patienten/Jahr)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	48.884	5.709.743.457	684.376.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Behandlung der gesamten potentiellen Patientenpopulation)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (tatsächliche Jahrestherapiekosten bei 14.000 Patienten/Jahr)
5.709.743.457	684.376.000

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Nicht vorbehandelte Patienten	47.866	4.288.318.878
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten insgesamt	51.297	1.395.899.798
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Relapser	47.018	484.941.268
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Partielle Responder	53.692	453.642.863
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Null-Responder	53.692	453.642.863

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Die pro Patient im Durchschnitt für einen Therapiezyklus verbrauchten Arzneimittelpackungen wurden auf ganze Packungen aufgerundet und mit dem Preis pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert. Daher addieren sich die Beträge der jeweiligen Teilpopulationen nicht unbedingt zu dem Betrag der entsprechenden Gesamtpopulation (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.3.5).

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Behandlung der gesamten potentiellen Patientenpopulation)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (tatsächliche Jahrestherapiekosten bei 14.000 Patienten/Jahr)
5.709.743.457	684.376.000

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro*
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Zielpopulation	21.483	2.509.220.794
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Nicht vorbehandelte Patienten	20.974	1.879.093.818
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Erfolglos vorbehandelte Patienten insgesamt	23.342	635.173.887
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Relapser	21.997	226.878.193
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Partielle Responder	23.837	201.400.503
A	Chronische Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1	Pegyliertes Interferon alfa (2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin	Erfolglos vorbehandelte Patienten, Null-Responder	23.837	201.400.503

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

* Die pro Patient im Durchschnitt für einen Therapiezyklus verbrauchten Arzneimittelpackungen wurden auf ganze Packungen aufgerundet und mit dem Preis pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert. Daher addieren sich die Beträge der jeweiligen Teilpopulationen nicht unbedingt zu dem Betrag der entsprechenden Gesamtpopulation (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.3.5).

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin sollte von einem in der Behandlung der Hepatitis C erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden. Mit Telaprevir dürfen nur Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyp 1 behandelt werden. Das Behandlungsschema während der 12-wöchigen Tripeltherapiephase der Behandlung ist strikt einzuhalten (2 Filmtabletten zu 375 mg alle 8 Stunden mit Nahrung). Die Telaprevir-Dosis sollte nicht reduziert oder unterbrochen werden. Telaprevir darf nicht als Monotherapie gegeben werden. Die HCV-RNA-Level sind während der Therapie zu überwachen. Virologische Abbruchregeln (Stopping rules) sind in der Fachinformation festgelegt und sind einzuhalten.

Im Rahmen der Erhöhung der Anwendungssicherheit wurden Schulungsmaterialien in Abstimmung mit den Arzneimittelüberwachungsbehörden mit Fokus auf Rash (Hautausschlag) den potentiellen Verordnern zur Verfügung gestellt (u.a. mit Daten zu Inzidenzen der Hautreaktionen, Einstufungen der Schweregrade einschließlich Abbildungen hierzu). Die Schulungsmaterialien (wie auch in der Fachinformation beschrieben) geben Empfehlungen/Anweisungen zum Management kutaner Reaktionen entsprechend des Schweregrades. Diese adressieren insbesondere wie mit der weiteren Therapie der Arzneimittel Telaprevir, Interferon, Ribavirin zu verfahren ist, in Abhängigkeit des Verlaufs und des Schweregrades, einschließlich Konsultation eines Dermatologen.

Bei Auftreten einer Anämie ist ggf. die Medikation von Ribavirin anzupassen. Aufgrund der Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon alfa gelten Warnhinweise für Schwangerschaft. Die Behandlung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Wird Telaprevir mit Arzneimitteln mit QT-Zeit verlängerndem Potenzial verschrieben, die gleichzeitig Substrate von CYP3A sind, sollen die Patienten regelmäßig unter Einbeziehung von EKG-Messungen überwacht werden. Arzneimittelwechselwirkungen sind zu beachten.

Von besonderer Bedeutung für den Therapieerfolg und die Vermeidung von Resistenzen ist die Einhaltung des Therapieschemas von Telaprevir. Um die Adhärenz hierzu und auch zur weitergehenden Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin alleine zu gewährleisten, stellt Janssen Cilag im Rahmen eines zusätzlichen Adhärenzprogramms umfangreiche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Maßnahmen zur Verfügung (u.a. Klassifikationssystem, Schulungskonzepte, Erinnerungsservice).

Wird Telaprevir mit Arzneimitteln mit QT-Zeit verlängerndem Potenzial verschrieben, die gleichzeitig Substrate von CYP3A sind, sollen die Patienten regelmäßig unter Einbeziehung von EKG-Messungen überwacht werden. Arzneimittelwechselwirkungen sind zu beachten.

Von besonderer Bedeutung für den Therapieerfolg und die Vermeidung von Resistenzen ist die Einhaltung des Therapieschemas von Telaprevir. Um die Adhärenz hierzu und auch zur weitergehenden Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin alleine zu gewährleisten, stellt Janssen Cilag im Rahmen eines zusätzlichen Adhärenzprogramms umfangreiche Maßnahmen zur Verfügung (u.a. Klassifikationssystem, Schulungskonzepte, Erinnerungsservice).