

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	27
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	30
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-8: SVR12.....	31
Tabelle 1-9: UE ^a	33
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	44
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	46
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-18: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen	49
Tabelle 1-19: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Eplclusa bei Patienten mit dekompenzierter Zirrhose.....	50

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best-Supportive-Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CPT	Child-Pugh-Turcotte-Klasse/Klassifikation
CYP	Cytochrom P
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct-acting antiviral agents)
DSV	Dasabuvir
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FDC	Fixdosiskombination (fixed dose combination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN2a	Interferon alpha-2a
ITC	Indirekter Vergleich (indirect treatment comparison)
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
MCS	Mental Component Summary
MWD	Mittelwertdifferenz
n. b.	Nicht berechenbar
NS3	Nicht strukturelles Protein 3
NS4A	Nicht strukturelles Protein 4A
NS5A	Nicht strukturelles Protein 5A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NS5B	Nicht strukturelles Protein 5B
OBV	Ombitasvir
PEG	PEG-Interferon alfa-2
PI	Proteasehemmer (protease inhibitor)
PT	Preferred Term
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOF	Sofosbuvir
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
SVR12	Dauerhaftes virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

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

Name:	Johannes Kandlbinder
Position:	Director Market Access and Reimbursement
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland
Telefon:	+49 (0) 89 899 890 80
Fax:	+49 (0) 89 899 890 90
E-Mail:	johannes.kandlbinder@gilead.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences International Limited
Anschrift:	Cambridge CB21 6GT United Kingdom

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 Handelsnamen 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:	Sofosbuvir /Velpatasvir
Handelsname:	Epclusa[®]
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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)

Epclusa[®] besteht aus den beiden direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) Velpatasvir (VEL) und Sofosbuvir (SOF), die zu unterschiedlichen Substanzklassen gehören und verschiedene Wirkmechanismen aufweisen. Die pangenotypisch wirksame Substanzkombination weist eine additive antivirale Aktivität auf und hat in klinischen Studien über alle Genotypen zu hohen Heilungsraten geführt.

VEL gehört wie die bereits zugelassenen Substanzen Ledipasvir, Daclatasvir und Ombitasvir zu der Klasse der NS5A-Inhibitoren; der konkrete Wirkmechanismus der Inhibition des für die RNA-Replikation und das Zusammenfügen der HCV-Virionen essentiellen NS5A-Proteins ist nicht bekannt.

SOF ist ein pangenotypischer Inhibitor der für die Virusreplikation erforderlichen viralen RNA-Polymerase NS5B. Das Nukleotid-Prodrug SOF wird nach intrazellulärer Phosphorylierung mittels NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut, induziert den Kettenabbruch und verhindert so die Virusreplikation. SOF wird in Kombination mit anderen Wirkstoffen als Sockeltherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C breit eingesetzt; die Substanz ist bereits als Monosubstanz sowie fixkombiniert mit LDV zugelassen. Mit Dasabuvir steht noch ein nicht-nukleosidischer NS5B-Polymerase-Inhibitor (Genotyp 1) zur Verfügung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die direkt antiviral wirkenden Protease-Inhibitoren Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir und Paritaprevir hemmen die virale NS3-Protease und deren Co-Faktor NS4A, und damit eine andere Zielstruktur als SOF und VEL. (Pegylierte) Interferone wirken nicht direkt antiviral, sondern immunstimulierend. Der Wirkmechanismus des mit (pegylierten) Interferonen und DAA kombiniert eingesetzten Ribavirin (RBV) ist unbekannt.

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							
Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	06.07.2016	A							
<p>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die Behandlung mit Epclusa sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.</p> <p><u>Dosierung</u></p> <p>Die empfohlene Dosis von Epclusa ist die Einnahme einer Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe^a</th> <th>Behandlung und Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>Epclusa für 12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit dekomensierter Zirrhose</td> <td>Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation (siehe Abschnitt 4.4.).</p> <p>Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.</p> <p>Die folgende Dosierung wird empfohlen, wenn Ribavirin in zwei tägliche Dosen aufgeteilt und</p>			Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer	Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen	Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).	Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen
Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer								
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen								
	Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).								
Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 2: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Eplusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Dosis Ribavirin
Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:	1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg
Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation	Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Falls Ribavirin Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis Ribavirin 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg).

Für Informationen zu Dosisanpassungen von Ribavirin siehe Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Eplusa einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Eplusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis Eplusa ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis Eplusa zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Eplusa auf einmal einzunehmen.

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte
Die Anwendung von Eplusa + Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Eplusa erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Eplusa nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B, aber nicht bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Epclusa sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron war im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Epclusa behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Epclusa engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Epclusa eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Epclusa in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der *In-vitro*-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa + RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Epclusa nicht untersucht. Bei Anwendung von Epclusa in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Epclusa wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Epclusa und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Epclusa mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis-B-Virus)

Zur Anwendung von Epclusa bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, kann die HCV-Clearance zur verstärkten HBV-Replikation führen. Die HBV-Werte sollten während der Behandlung mit Epclusa sowie während des Follow-ups nach Behandlungsende überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zirrhose der CPT-Klasse C

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Patienten nach Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Epclusa in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Direkt wirkendes antivirales Mittel, ATC-Code: nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Sofosbuvir ist ein pangenotypischer Inhibitor der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug, das nach intrazellulärer Metabolisierung in das pharmakologisch wirksame Uridin-Analogon-Triphosphat (GS-461203) mittels der NS5B-Polymerase in die HCV-RNA eingebaut wird und zum Kettenabbruch führt. GS-461203 (der aktive Metabolit von Sofosbuvir) hemmt weder humane DNA- oder RNA-Polymerasen noch die mitochondriale RNA-Polymerase.

Velpatasvir ist ein HCV-Inhibitor, der auf das HCV-NS5A-Protein gerichtet ist, das sowohl für die RNA-Replikation als auch den Zusammenbau von HCV-Virionen erforderlich ist. *In-vitro*-Studien zur Resistenzselektion und Kreuzresistenz deuten darauf hin, dass NS5A die Zielstruktur für den Wirkungsmechanismus von Velpatasvir darstellt.

Antivirale Aktivität

Die 50 % effektiven Konzentrationswerte (EC_{50}) von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS5B- und NS5A-Sequenzen aus Laborstämmen kodierten, sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die EC_{50} -Werte von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen klinische Isolate sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 4: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen ungekürzte oder chimäre Labor-Replikons

Replikon-Genotyp	Sofosbuvir EC_{50} , nM ^a	Velpatasvir EC_{50} , nM ^a
1a	40	0,014
1b	110	0,016
2a	50	0,005-0,016 ^c
2b	15 ^b	0,002-0,006 ^c
3a	50	0,004
4a	40	0,009
4d	NA	0,004
5a	15 ^b	0,021-0,054 ^d
6a	14 ^b	0,006-0,009
6e	NA	0,130 ^d

NA = nicht verfügbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a. Mittlerer Wert von mehreren Experimenten mit demselben Labor-Replikon.
 b. Stabile chimäre 1b-Replikons, die NS5B-Gene der Genotypen 2b, 5a oder 6a trugen, verwendet.
 c. Daten von verschiedenen Stämmen der ungekürzten NS5A-Replikons oder chimären NS5A-Replikons, die ungekürzte NS5A-Gene mit L31- oder M31-Polymorphismen tragen
 d. Daten von einem chimären NS5A-Replikon, das die NS5A-Aminosäuren 9-184 trägt.

Tabelle 5: Aktivität von Sofosbuvir und Velpatasvir gegen transiente Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A oder NS5B enthalten

Replikon-Genotyp	Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5B enthalten,		Replikons aus klinischen Isolaten, die NS5A enthalten,	
	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Sofosbuvir-EC ₅₀ , nM (Bereich)	Anzahl der klinischen Isolate	Mittlerer Velpatasvir-EC ₅₀ , nM (Bereich)
1a	67	62 (29-128)	23	0,019 (0,011-0,078)
1b	29	102 (45-170)	34	0,012 (0,005-0,500)
2a	15	29 (14-81)	8	0,011 (0,006-0,364)
2b	NA	NA	16	0,002 (0,0003-0,007)
3a	106	81 (24-181)	38	0,005 (0,002-1,871)
4a	NA	NA	5	0,002 (0,001-0,004)
4d	NA	NA	10	0,007 (0,004-0,011)
4r	NA	NA	7	0,003 (0,002-0,006)
5a	NA	NA	42	0,005 (0,001-0,019)
6a	NA	NA	26	0,007 (0,0005-0,113)
6e	NA	NA	15	0,024 (0,005-0,433))

NA = nicht verfügbar

Die Zugabe von 40 % Humanserum hatte keine Auswirkungen auf die antivirale Aktivität von Sofosbuvir gegen HCV, verminderte jedoch die antivirale Aktivität von Velpatasvir gegen HCV-Replikons des Genotyps 1a um das 13-Fache.

Die Untersuchung von Sofosbuvir in Kombination mit Velpatasvir zeigte keine antagonistische Wirkung bei der Reduzierung des HCV RNA-Spiegels in Replikon-Zellen.

Resistenz

In Zellkultur

In Zellkulturen wurden HCV-Replikons mehrerer Genotypen, einschließlich 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a und 6a, mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir selektiert. Die reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir war bei allen untersuchten Replikon-Genotypen mit der primären NS5B-Substitution S282T verbunden. Die gezielte Mutagenese der S282T-Substitution in Replikons der Genotypen 1 bis 6 führte zu einer 2- bis 18-fach geringeren Empfindlichkeit gegenüber Sofosbuvir und einer Verminderung der viralen Replikationskapazität um 89 % bis 99 % im Vergleich zum entsprechenden Wildtyp. In biochemischen Tests war die Fähigkeit des aktiven Triphosphats von Sofosbuvir (GS-461203) zur Hemmung der rekombinanten NS5B-Polymerase der Genotypen 1b, 2a, 3a und 4a, die die S282T-Substitution exprimierten, im Vergleich zu seiner Fähigkeit, die rekombinante NS5B-Polymerase des Wildtyps zu hemmen, verringert. Darauf deutet

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine 8,5- bis 24-fache Erhöhung der 50 %igen Hemmkonzentration (IC_{50}) hin.

Die *In-vitro*-Selektion von HCV-Replikons mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir erfolgte in Zellkulturen mehrerer Genotypen, einschließlich 1a, 1b, 2a, 3a, 4a, 5a und 6a. Die Varianten wurden an den mit der NS5A-Resistenz in Verbindung gebrachten Positionen 24, 28, 30, 31, 32, 58, 92 und 93 ausgewählt. Die mit einer Resistenz assoziierten Variante (RAV), die in 2 oder mehr Genotypen selektiert wurde, waren F28S, L31I/V und Y93H. Die gezielte Mutagenese von bekannten NS5A-RAV zeigte, dass Substitutionen, die zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit führten, M28G, A92K und Y93H/N/R/W in Genotyp 1a, A92K in Genotyp 1b, C92T und Y93H/N in Genotyp 2b, Y93H in Genotyp 3 und L31V sowie P32A/L/Q/R in Genotyp 6 sind. Keine individuellen, in den Genotypen 2a, 4a oder 5a getesteten Substitutionen führten zu einer > 100-fachen Senkung der Velpatasvir-Empfindlichkeit. Kombinationen dieser Varianten zeigten häufig stärkere Senkungen der Empfindlichkeit gegenüber Velpatasvir als einzelne RAV alleine.

In klinischen Studien

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In einer gepoolten Analyse von Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, die Epclusa für 12 Wochen in drei Phase-3-Studien erhielten, waren 12 Patienten (2 mit Genotyp 1 und 10 mit Genotyp 3) aufgrund virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Ein weiterer Patient mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 zu Studienbeginn, war mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a re-infiziert und wurde wegen des virologischen Versagens von der virologischen Analyse ausgeschlossen. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4, 5 oder 6 mit virologischem Versagen.

Von den 2 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und virologischem Versagen lag beim virologischen Versagen bei einem Patienten ein Virus mit einer neu aufgetretenen NS5A RAV Y93N vor, und bei dem anderen Patienten lag ein Virus mit neu aufgetretenen NS5A RAV L31I/V und Y93H vor. Beide Patienten hatten zu Studienbeginn Virus mit NS5A RAV. Beim Versagen wurden bei den 2 Patienten keine NS5B-Nukleosidinhibitoren(NI)-RAV beobachtet.

Von den 10 Patienten mit Infektion vom Genotyp 3 und virologischem Versagen wurde bei allen 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens Y93H beobachtet (bei 6 Patienten wurde Y93H zum ersten mal nach Therapieende festgestellt und bei 4 Patienten wurde Y93H sowohl zu Studienbeginn als auch nach Therapieende festgestellt). Es wurden keine NS5B-NI-RAVs bei den 10 Patienten zum Zeitpunkt des Therapieversagens beobachtet.

Studien mit Patienten mit dekomensierter Zirrhose

In einer Phase-3-Studie mit Patienten mit dekomensierter Zirrhose, die Epclusa + RBV für 12 Wochen erhielten, waren 3 Patienten (1 mit Genotyp 1 und 2 mit Genotyp 3) aufgrund eines virologischen Versagens für eine Resistenzanalyse geeignet. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 4 in der Gruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen mit virologischem Versagen.

Der HCV Genotyp 1 Patient hatte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens keine NS5A- oder NS5B RAVs.

Von den 2 Genotyp 3 Patienten mit virologischem Versagen wurde bei einem NS5A RAV Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens festgestellt. Ein anderer Patient hatte ein Virus mit Y93H zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienbeginn und entwickelte zum Zeitpunkt des virologischen Versagens niedrige Spiegel (< 5 %) von NS5B NI RAVs N142T und E237G. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten waren konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

In dieser Studie hatten 2 Patienten, die für 12 bzw. 24 Wochen mit Epclusa ohne Ribavirin behandelt wurden, neu auftretende NS5B S282T mit niedrigen Spiegeln (< 5 %) sowie L159F.

Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis

Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

In drei klinischen Phase-3-Studien (ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A-RAV, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 1.035 mit Sofosbuvir/Velpatasvir behandelten Patienten wurden in den klinischen Phase-3-Studien 1.023 Patienten in die NS5A-RAV-Analyse aufgenommen; 7 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12, sustained virologic response) erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. 5 weitere Patienten wurden ausgeschlossen, da die NS5A-Gensequenzierung fehlgeschlagen war. In der gepoolten Analyse der Phase-3-Studien wiesen 380/1.023 (37 %) der Patienten zu Studienbeginn bereits NS5A-RAV auf. Mit Genotyp 2, 4 und 6 infizierte Patienten hatten eine höhere Prävalenz von NS5A RAV (70 %, 63 % bzw. 52 %) gegenüber HCV-infizierten Patienten mit Genotyp 1 (23 %), Genotyp 3 (16 %) und Genotyp 5 (18 %).

Die RAVs zu Studienbeginn hatten keine relevante Auswirkung auf die SVR12-Raten bei Patienten, die mit HCV-Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 infiziert waren, wie in Tabelle 6 zusammengefasst. Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 mit NS5A RAV Y93H hatten zu Studienbeginn eine niedrigere SVR12-Rate als Patienten ohne Y93H nach Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, wie in Tabelle 7 zusammengefasst. In der Studie ASTRAL-3 wurde Y93H RAV zu Studienbeginn bei 9 % der mit Epclusa behandelten Patienten festgestellt.

Tabelle 6: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studien ASTRAL-1, ASTRAL-2 und ASTRAL-3)

	Epclusa 12 Wochen			Insgesamt
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2, 4, 5 oder 6	
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	97 % (73/75)	88 % (38/43)	100 % (262/262)	98 % (373/380)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (251/251)	97 % (225/231)	100 % (161/161)	99 % (637/643)

Tabelle 7: SVR12 bei Patienten mit und ohne Y93H zu Studienbeginn, 1 % Ausschluss (Patientengruppe der Resistenzanalyse) ASTRAL-3

	Epclusa 12 Wochen		
	Alle Patienten (n = 274)	Zirrhotisch (n = 80)	Nicht zirrhotisch (n = 197)
Insgesamt	95,3 % (263/274)	91,3 % (73/80)	97,9 % (190/194)
95 %-KI	92,9 % bis 98,0 %	82,8 % bis 96,4 %	92,8 % bis 98,6 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SVR mit Y93H	84,0 % (21/25)	50,0 % (2/4)	90,5 % (19/21)
95 %-KI	63,9 % bis 95,5 %	6,8 % bis 93,2 %	69,6 % bis 98,8 %
SVR ohne Y93H	96,4 % (242/249)	93,4 % (71/76)	98,8 % (171/173)
95 %-KI	94,3 % bis 98,9 %	85,3 % bis 97,8 %	95,9 % bis 99,9 %

NS5B NI RAV S282T wurde bei keiner NS5B-Sequenz bei Studienbeginn eines Patienten in Phase-3-Studien festgestellt. SVR12 wurde bei allen 77 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B NI RAV hatten, einschließlich N142T, L159F, E/N237G, C/M289L/I, L320F/I/V, V321A/I und S282G+V321I.

Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT-Klasse B)

In einer Phase-3-Studie (ASTRAL-4) wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen NS5A RAVs, die zu Studienbeginn bereits vorlagen, und dem Behandlungsergebnis bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu untersuchen. Von den 87 mit Epclusa + RBV behandelten Patienten wurden 85 Patienten in die NS5A RAV Analysen aufgenommen; 2 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie weder SVR12 erreichten noch virologisches Versagen aufwiesen. Von den Patienten, die für 12 Wochen mit Epclusa + RBV behandelt wurden, hatten 29 % (25/85) zu Studienbeginn Viren mit NS5A RAV: 29 % (19/66), 75 % (3/4), 15 % (2/13) bzw. 50 % (1/2) der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3 bzw. 4.

SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV zu Studienbeginn in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen ist für diese Studie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: SVR12 bei Patienten mit oder ohne NS5A RAV bei Studienbeginn nach HCV-Genotyp (Studie ASTRAL-4)

	Epclusa + RBV 12 Wochen			
	Genotyp 1	Genotyp 3	Genotyp 2 oder 4	Insgesamt
Mit NS5A RAV zu Studienbeginn	100 % (19/19)	50 % (1/2)	100 % (4/4)	96 % (24/25)
Ohne NS5A RAV zu Studienbeginn	98 % (46/47)	91 % (10/11)	100 % (2/2)	98 % (58/60)

Der einzige Patient mit Infektion vom Genotyp 3 und NS5A RAV zu Studienbeginn und der SVR12 nicht erreichte, hatte zu Studienbeginn die NS5A-Substitution Y93H. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten waren konsistent mit einer Nichtadhärenz auf die Therapie.

Drei Patienten in der Behandlungsgruppe Epclusa + RBV für 12 Wochen hatten bei Studienbeginn NS5B NI RAV (N142T und L159F), und alle drei Patienten erreichten eine SVR12.

Kreuzresistenz

In-vitro-Daten legen nahe, dass die Mehrzahl der NS5A RAVs, die mit einer Resistenz gegen Ledipasvir und Daclatasvir einhergehen, gegenüber Velpatasvir empfindlich blieben. Velpatasvir war uneingeschränkt aktiv gegen die mit Sofosbuvir-Resistenz assoziierte Substitution S282T in NS5B, während alle mit Velpatasvir-Resistenz assoziierten Substitutionen in NS5A uneingeschränkt empfindlich gegenüber Sofosbuvir waren. Sowohl Sofosbuvir als auch Velpatasvir

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigten bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren und NS3-Proteaseinhibitoren, assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität. Die Wirksamkeit von Epclusa wurde nicht bei Patienten untersucht, bei denen zuvor eine andere Therapie mit einem NS5A-Inhibitor versagt hatte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Epclusa wurde in drei Phase-3-Studien bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit oder ohne kompensierter Zirrhose und einer Phase-3-Studie bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 mit dekomensierter Zirrhose untersucht, wie in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Mit Epclusa durchgeführte Studien mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

Studie	Patientengruppe	Studienarme (Anzahl der behandelten Patienten)
ASTRAL-1	Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (624) Placebo 12 Wochen (116)
ASTRAL-2	Genotyp 2 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (134) SOF+RBV 12 Wochen (132)
ASTRAL-3	Genotyp 3 TN und TE, ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Epclusa 12 Wochen (277) SOF+RBV 24 Wochen (275)
ASTRAL-4	Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 TN und TE, mit dekomensierter Zirrhose der CPT-Klasse B	Epclusa 12 Wochen (90) Epclusa + RBV 12 Wochen (87) Epclusa 24 Wochen (90)

TN = therapienaive Patienten; TE = vorbehandelte Patienten (einschließlich jener, bei denen eine Therapie auf der Basis von Peginterferon alfa + Ribavirin mit oder ohne einen HCV-Proteaseinhibitor versagt hat)

Die Ribavirin-Dosis war gewichtsabhängig (1.000 mg pro Tag in zwei Dosen aufgeteilt für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg) in zwei getrennten Dosen aufgeteilt, wenn sie in Kombination mit Sofosbuvir in den Studien ASTRAL-2 und ASTRAL-3 bzw. in Kombination mit Epclusa in der Studie ASTRAL-4 angewendet wurde. Anpassungen der Ribavirin-Dosis erfolgten entsprechend der Fachinformation für Ribavirin. Die HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) in Verbindung mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 IU/ml gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.

Klinische Studien mit Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose

Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-1 (Studie 1138)

ASTRAL-1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit Placebo bei Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 verglichen wurde. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4 oder 6 wurden per Randomisierung im Verhältnis 5:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder Placebo für 12 Wochen zugewiesen. Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Epclusa-Gruppe aufgenommen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 4, 6 und unbestimmt) sowie nach Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Zirrhose.

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den Epclusa- und Placebo-Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 740 behandelten Patienten lag bei 56 Jahren (Bereich: 18 bis 82); 60 % der Patienten waren männlich, 79 % waren Weiße; 9 % waren Farbige; 21 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; der Anteil der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5, oder 6 betrug 53 %, 17 %, 19 %, 5 % bzw. 7 %; 69 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 74 % hatten zu Studienbeginn einen HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 19 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 32 % waren vorbehandelt.

Tabelle 10 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotypen dar. Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte SVR12.

Tabelle 10: SVR12 in der Studie ASTRAL-1 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 624)							
	Insgesamt (Alle GT) (n = 624)	GT-1			GT-2 (n = 104)	GT-4 (n = 116)	GT-5 (n = 35)	GT-6 (n = 41)
		GT-1a (n = 210)	GT-1b (n = 118)	Insgesamt (n = 328)				
SVR12	99 % (618/624)	98 % (206/210)	99 % (117/118)	98 % (323/328)	100 % (104/104)	100 % (116/116)	97 % (34/35)	100 % (41/41)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12								
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/624	0/210	0/118	0/328	0/104	0/116	0/35	0/41
Relapse ^a	< 1 % (2/623)	< 1 % (1/209)	1 % (1/118)	1 % (2/327)	0/104	0/116	0/35	0/41
Sonstiges ^b	1 % (4/624)	1 % (3/210)	0/118	1 % (3/328)	0/104	0/116	3 % (1/35)	0/41

GT = Genotyp

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Genotyp 2 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-2 (Studie 1139)

ASTRAL-2 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 12-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Genotyp 2 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 12 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv *versus* vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 266 behandelten Patienten lag bei 58 Jahren (Bereich: 23 bis 81); 59 % der Patienten waren männlich, 88 % waren Weiße; 7 % waren Farbige; 33 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 62 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 80 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 14 % hatten eine kompensierte Zirrhose und 15 % waren vorbehandelt.

Tabelle 11 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-2 dar.

Tabelle 11: SVR12 in der Studie ASTRAL-2 (HCV-Genotyp 2)

	Epclusa 12 Wochen (n = 134)	SOF+RBV 12 Wochen (n = 132)
SVR12	99 % (133/134)	94 % (124/132)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/134	0/132
Relapse ^a	0/133	5 % (6/132)
Sonstiges ^b	1 % (1/134)	2 % (2/132)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit ($p = 0,018$) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 12 Wochen (Behandlungsunterschied + 5,2 %; 95 %-Konfidenzintervall: + 0,2 % bis + 10,3 %).

Genotyp 3 HCV-infizierte Erwachsene – ASTRAL-3 (Studie 1140)

ASTRAL-3 war eine randomisierte, offene Studie, in der eine 12-wöchige Behandlung mit Epclusa mit einer 24-wöchigen Behandlung mit SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 verglichen wurde. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen oder SOF+RBV für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vorliegen bzw. Fehlen einer Zirrhose sowie nach Vorbehandlung (therapienaiv *versus* vorbehandelt).

Demographische Charakteristika und Werte zu Studienbeginn waren zwischen den zwei Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 552 behandelten Patienten lag bei 52 Jahren (Bereich: 19 bis 76); 62 % der Patienten waren männlich, 89 % waren Weiße; 9 % waren Asiaten; 1 % waren Farbige; 20 % hatten zu Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 61 % hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 70 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 30 % hatten eine kompensierte Zirrhose und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

26 % waren vorbehandelt.

Tabelle 12 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-3 dar.

Tabelle 12: SVR12 in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen (n = 277)	SOF+RBV 24 Wochen (n = 275)
SVR12	95 % (264/277)	80 % (221/275)
Ergebnis für Patienten ohne SVR12		
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/277	< 1 % (1/275)
Relapse ^a	4 % (11/276)	14 % (38/272)
Sonstiges ^b	1 % (2/277)	5 % (15/275)

a. Die Grundlage für die Berechnung der Relapserate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration < LLOQ bei der letzten HCV-RNA-Bestimmung während der Therapie.

b. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Die Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen zeigte statistische Überlegenheit ($p < 0,001$) gegenüber der Behandlung mit SOF+RBV für 24 Wochen (Behandlungsunterschied + 14,8 %; 95 %-Konfidenzintervall: + 9,6 % bis + 20,0 %).

Tabelle 13 zeigt die SVR12 ausgewählter Subgruppen.

Tabelle 13: SVR12 ausgewählter Subgruppen in der Studie ASTRAL-3 (HCV-Genotyp 3)

	Epclusa 12 Wochen		SOF+RBV 24 Wochen*^a	
	Therapienaiv (n = 206)	Vorbehandelt (n = 71)	Therapienaiv (n = 201)	Vorbehandelt (n = 69)
SVR12				
Ohne Zirrhose	98 % (160/163)	91 % (31/34)	90 % (141/156)	71 % (22/31)
Mit Zirrhose	93 % (40/43)	89 % (33/37)	73 % (33/45)	58 % (22/38)

a. Fünf Patienten in der Behandlungsgruppe SOF+RBV 24 Wochen, für die nicht bekannt war, ob eine Zirrhose vorliegt, wurden aus dieser Subgruppen-Analyse ausgeschlossen.

Klinische Studien mit Patienten mit dekompensierter Zirrhose – ASTRAL-4 (Studie 1137)

ASTRAL-4 war eine randomisierte, offene Studie mit Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und Zirrhose der CPT-Klasse B. Die Patienten wurden per Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 der Behandlung mit Epclusa für 12 Wochen, Epclusa + RBV für 12 Wochen bzw. Epclusa für 24 Wochen zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV-Genotyp (1, 2, 3, 4, 5, 6 und nicht bestimmbar).

Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das mediane Alter der 267 behandelten Patienten lag bei 59 Jahren (Bereich: 40 bis 73); 70 % der Patienten waren männlich, 90 % waren Weiße; 6 % waren Farbige; 42 % hatten bei Studienbeginn einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m². Der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anteil der Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 betrug 78 %, 4 %, 15 %, 3 % bzw. < 1 % (1 Patient). Keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 5 wurden in die Studie aufgenommen. 76 % der Patienten hatten Non-CC IL28B-Allele (CT oder TT); 56 % hatten zu Studienbeginn HCV RNA-Spiegel von mindestens 800.000 IU/ml; 55 % waren vorbehandelt; 90 % bzw. 95 % der Patienten hatten eine Zirrhose der CPT-Klasse B bzw. einen MELD-Score (Model for End Stage Liver Disease) von ≤ 15 zu Studienbeginn.

Tabelle 14 stellt das SVR12 für die Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp dar.

Tabelle 14: SVR12 in der Studie ASTRAL-4 nach HCV-Genotyp

	Epclusa 12 Wochen (n = 90)	Epclusa + RBV 12 Wochen (n = 87)	Epclusa 24 Wochen (n = 90)
Gesamt-SVR12	83 % (75/90)	94 % (82/87)	86 % (77/90)
Genotyp 1	88 % (60/68)	96 % (65/68)	92 % (65/71)
Genotyp 1a	88 % (44/50)	94 % (51/54)	93 % (51/55)
Genotyp 1b	89 % (16/18)	100 % (14/14)	88 % (14/16)
Genotyp 3	50 % (7/14)	85 % (11/13)	50 % (6/12)
Genotyp 2, 4 und 6	100 % (8/8) ^a	100 % (6/6) ^b	86 % (6/7) ^c

a. n = 4 für Genotyp 2 und n = 4 für Genotyp 4

b. n = 4 für Genotyp 2 und n = 2 für Genotyp 4

c. n = 4 für Genotyp 2, n = 2 für Genotyp 4 und n = 1 für Genotyp 6

Tabelle 15 stellt das virologische Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4 dar.

Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2, 4 oder 6 mit virologischem Versagen.

Tabelle 15: Virologisches Ergebnis für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 3 in der Studie ASTRAL-4

	Epclusa 12 Wochen	Epclusa + RBV 12 Wochen	Epclusa 24 Wochen
Virologisches Versagen (Relapse und Versagen während der Therapie)			
Genotyp 1^a	7 % (5/68)	1 % (1/68)	4 % (3/71)
Genotyp 1a	6 % (3/50)	2 % (1/54)	4 % (2/55)
Genotyp 1b	11 % (2/18)	0 % (0/14)	6 % (1/16)
Genotyp 3	43 % (6/14)	15 % (2 ^b /13)	42 % (5 ^c /12)
Sonstiges^d	5 % (4/82)	2 % (2/81)	5 % (4/83)

a. Es gab keine Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit virologischem Versagen während der Behandlung.

b. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung. Die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten entsprachen einer Nichtbefolgung der Therapie.

c. Bei einem Patienten kam es zu virologischem Versagen während der Behandlung.

d. „Sonstiges“ umfasst Patienten, die keine SVR12 erreichten und nicht die Kriterien für ein virologisches Versagen erfüllten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Veränderungen der Parameter, die im CPT-Score-System bei Patienten, die in ASTRAL-4 (alle 3 Regimen) SVR12 erreichten, festgestellt wurden, sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Veränderungen der CPT-Score-Parameter ab Studienbeginn bis Woche 12 und 24 nach Behandlungsende bei Patienten, die SVR12 erreichten, ASTRAL-4

	Albumin	Bilirubin	INR	Aszites	Enzephalopathi
Woche 12 nach Behandlungsende (N=236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	34,5 % (79/229)	17,9 % (41/229)	2,2 % (5/229)	7,9 % (18/229)	5,2 % (12/229)
Keine Veränderung	60,3 % (138/229)	76,4 % (175/229)	96,5 % (221/229)	89,1 % (204/229)	91,3 % (209/229)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	5,2 % (12/229)	5,7 % (13/229)	1,3 % (3/229)	3,1 % (7/229)	3,5 % (8/229)
Keine Bestimmung	7	7	7	7	7
Woche 24 nach Behandlungsende (N=236), % (n/N)					
Abfall des Scores (Verbesserung)	39,4 % (84/213)	16,4 % (35/213)	2,3 % (5/213)	15,0 % (32/213)	9,4 % (20/213)
Keine Veränderung	54,0 % (115/213)	80,8 % (172/213)	94,8 % (202/213)	81,2 % (173/213)	88,3 % (188/213)
Anstieg des Scores (Verschlechterung)	6,6 % (14/213)	2,8 % (6/213)	2,8 % (6/213)	3,8 % (8/213)	2,3 % (5/213)
Keine Bestimmung	23	23	23	23	23

Anmerkung: Die Häufigkeit von Aszites war zu Studienbeginn: 20 % kein, 77 % leicht/mittelgradig, 3 % schwer
Die Häufigkeit von Enzephalopathie war zu Studienbeginn: 38 % keine, 62 % Grad 1-2.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Epclusa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Epclusa umfassten 156 Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren (12 % der Gesamtanzahl aller Patienten in klinischen Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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	Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet.	<p><u>Patienten ohne Zirrhose/ Patienten mit kompensierter Zirrhose:</u></p> <p>Genotyp 1 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit/ ohne Zirrhose):</i> Ledipasvir/Sofosbuvir <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose):</i> Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin)</p> <p>Genotyp 2 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten:</i> Sofosbuvir und Ribavirin</p> <p>Genotyp 3 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten:</i> Sofosbuvir und Ribavirin</p> <p>Genotyp 4 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit/ ohne Zirrhose):</i> Ledipasvir/Sofosbuvir <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose):</i> Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir plus Ribavirin</p> <p>Genotyp 5 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten:</i> Peginterferon alfa und Ribavirin</p> <p>Genotyp 6 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten:</i> Peginterferon alfa und Ribavirin</p> <p><u>Patienten mit dekompensierter Zirrhose:</u></p> <p>Genotyp 1 <i>Therapienaive und therapieerfahrene Patienten:</i> Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin</p> <p>Alle weiteren Genotypen Best Supportive Care (BSC) Die Ausführungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patienten mit Genotyp 1-6-Infektion beziehen sich auch</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		auf Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion, da für diese Population vom G-BA keine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde.
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)

Im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-183) wurden für SOF/VEL die in Tabelle 1-7 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) bestimmt. Die vom G-BA festgelegten zVT entsprechen im Wesentlichen den vom pU vorgeschlagenen zVT oder schließen diese zumindest ein; der Festlegung des G-BA wird somit grundsätzlich gefolgt.

Abweichungen zwischen Antrag und Festlegung bestehen lediglich bei Patienten mit GT 1 und GT 4 mit kompensierter Zirrhose, respektive Patienten mit GT 4 mit dekomensierter Zirrhose sowie bei Patienten mit GT 5 und GT 6 ohne Zirrhose, respektive mit kompensierter Zirrhose:

Aufgrund einer Änderung der Fachinformation, ist LDV/SOF bei Patienten mit GT 1 und GT 4 mit kompensierter Zirrhose sowohl mit RBV (Behandlungsdauer 12 Wochen) als auch ohne RBV (Behandlungsdauer 24 Wochen) zugelassen; beide Therapieoptionen sollten daher entsprechend als zVT berücksichtigt werden. Da das RBV-haltige Therapieregime zwar zugelassen, jedoch nicht nutzenbewertet ist, wurde vom G-BA für diese beiden Patientenpopulationen nur die Kombination aus LDV/SOF ohne die Zugabe von RBV als zVT festgelegt. Vor diesem Hintergrund werden die vorliegenden Daten zu der Kombination LDV/SOF+RBV bei Patienten mit GT 1 mit kompensierter Zirrhose aus Gründen der Vollständigkeit zwar dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenableitung herangezogen.

Für die Patienten ohne Zirrhose, respektive Patienten mit kompensierter Zirrhose mit GT 5 und GT 6 wurde, anders als beantragt, keine SOF-haltige Kombination, sondern ein Therapieregime aus PEG/RBV festgelegt, desgleichen für GT 4 Patienten mit dekomensierter Zirrhose, für die nicht, wie beantragt, LDV/SOF+RBV, sondern BSC festgelegt wurde. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SVR12 und UE

Tabelle 1-8: SVR12

Population	Intervention vs. zVT	Evidenzgrad	Ansprechrate FDC SOF/VEL n/N (%)	Ansprechrate zVT n/N (%)	RR [KI]
GT 1 ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. FDC LDV/SOF 12 W	nicht-adjustierter ITC	297/301 (98,7)	609/623 (97,8)	1,01 [0,99;1,03]
GT 1 mit kompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. FDC LDV/SOF 24 W	nicht-adjustierter ITC	79/80 (98,8)	129/132 (97,7)	1,01 [0,97;1,05]
GT 2	FDC SOF/VEL 12 W vs. SOF+RBV 12 W	RCT	133/134 (99,3)	124/132 (93,3)	1,06 [1,01; 1,11]
GT 3	FDC SOF/VEL 12 W vs. SOF+RBV 24 W	RCT	264/277 (95,3)	221/275 (80,4)	1,19 [1,11;1,26]
GT 4 ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. OBV/PTV/r+RBV 12 W	nicht-adjustierter ITC	95/96 (99,0)	91/91 (100)	0,99 [0,96;1,02]
GT 4 mit kompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. FDC LDV/SOF 24 W	Einzelne Behandlungsgruppen	27/27 (100)	k. A.	n. b.
GT 5	FDC SOF/VEL 12 W vs. PEG/RBV 48 W	Einzelne Behandlungsgruppen	34/35 (97,1)	0/2	n. b.
GT 6	FDC SOF/VEL 12 W vs. PEG/RBV 48 W	Einzelne Behandlungsgruppen	46/46 (100)	k. A.	n. b.
GT 1 mit dekomensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL+RBV 12 W vs. FDC LDV/SOF+RBV 12 W	nicht-adjustierter ITC	60/68 (88,2)	46/53 (86,8)	1,02 [0,89;1,17]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Population	Intervention vs. zVT	Evidenzgrad	Ansprechrate FDC SOF/VEL n/N (%)	Ansprechrate zVT n/N (%)	RR [KI]
GT 2-6 mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL+RBV 12 W vs. BSC	Einzelne Behandlungsgruppen	17/19 (89,5)	k. A.	n. b.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: UE^a

Population	Intervention vs. zVT	Gesamt UE RR [KI]	UE Grad ≥ 3 RR [KI]	SUE RR [KI]	UE, die zum Therapieabbruch führen RR [KI]	Tod RR [KI]	Anämie RR [KI]	Fatigue RR [KI]	Schlaflosigkeit RR [KI]	Trockene Haut RR [KI]
GT 1 ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. FDC LDV/SOF 12 W	1,09 [1,01;1,18]	1,43 [0,62;3,31]	2,33 [0,91;5,98]	1,03 [0,09;11,37]	6,20 [0,25;151,71]	0,23 [0,01;4,25]	- ^b	- ^b	- ^b
GT 1 mit kompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. FDC LDV/SOF 24 W	0,88 [0,76;1,01]	0,10 [0,01;0,77]	0,06 [0,00;1,02]	n. b. ^c	n. b. ^c	0,33 [0,02;6,81]	- ^b	- ^b	- ^b
GT 2	FDC SOF/VEL 12 W vs. SOF+RBV 12 W	<u>≤ 65 Jahre:</u> 1,00 [0,85;1,17] <u>≥ 65 Jahre:</u> 0,55 [0,37;0,81] <u>Gesamt:</u> 0,90 [0,77;1,04]	0,99 [0,20;4,79]	0,99 [0,14;6,89]	2,96 [0,12;71,90]	4,93 [0,24;101,64]	0,06 [0,00;0,99]	0,42 [0,26;0,67]	0,33 [0,13;0,80]	- ^d
GT 3	FDC SOF/VEL 12 W vs. SOF+RBV 24 W	0,94 [0,89;0,98]	0,52 [0,26;1,02]	0,40 [0,16;1,01]	0,05 [0,00;0,89]	0,14 [0,01;2,73]	0,04 [0,01;0,30]	- ^e	- ^e	0,08 [0,02;0,33]
GT 4 ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL 12 W vs. OBV/PTV/r+R	0,91 [0,80;1,03]	k. A. ^f	2,85 [0,12;68,96]	n. b. ^c	n. b. ^c	0,09 [0,00;1,54]	- ^b	- ^b	- ^b

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Population	Intervention vs. zVT	Gesamt UE RR [KI]	UE Grad ≥ 3 RR [KI]	SUE RR [KI]	UE, die zum Therapieabbruch führen RR [KI]	Tod RR [KI]	Anämie RR [KI]	Fatigue RR [KI]	Schlaflosigkeit RR [KI]	Trockene Haut RR [KI]
	BV 12 W									
GT 1 mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL+RBV 12 W vs. FDC LDV/SOF +RBV 12 W	0,96 [0,88;1,04]	1,71 [0,54;5,38]	1,56 [0,62;3,97]	7,68 [1,00;58,80]	2,56 [0,27;23,94]	3,24 [1,29;8,14]	^b	^b	^b
<p>a: Darstellung für Populationen mit nicht-adjustierten ITCs bzw. direktem Vergleich</p> <p>b: Daten wurden nicht betrachtet</p> <p>c: In mindestens einer Behandlungsgruppe traten keine Ereignisse auf</p> <p>d: PT Trockene Haut trat nicht bei mindestens 5% der Patienten auf</p> <p>e: PTs Fatigue/Schlaflosigkeit kein dramatischer Effekt bzgl 10-fachen Verbesserung ableitbar</p> <p>f: Daten zur zVT nicht verfügbar</p>										

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Patienten mit HCV-Infektion durch GT 3 ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der FDC SOF/VEL für FACIT-F Trial Outcome Index (MWD [95%-KI]: 6,90 [3,54;10,26], SMWD [95%-KI]: 0,39 [0,20;0,58]).

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	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)

Durch eine Therapie mit FDC SOF/VEL erreichen Patienten mit CHC aller HCV-Genotypen und Patienten mit dekompensierter Zirrhose sehr hohe Raten für den patientenrelevanten Endpunkt SVR12, was gleichbedeutend mit einer Heilung der CHC ist.

GT 1-Infektion ohne Zirrhose

Für die SVR12 und der UE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Formal gilt daher ein Zusatznutzen der FDC SOF/VEL gegenüber der zVT FDC LDV/SOF als **nicht belegt**. Es ist jedoch von einer Gleichwertigkeit der FDC SOF/VEL mit einer Therapieoption auszugehen, die vom G-BA bereits mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Protease-Inhibitor (PI)-basierten Triple-Therapie bewertet wurde.

GT 1-Infektion mit kompensierter Zirrhose

Für die FDC SOF/VEL liegt für den Endpunkt UE Grad ≥ 3 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Bei allen anderen Endpunkten gilt ein Zusatznutzen formal als nicht belegt. Hier ist jedoch von einer Gleichwertigkeit der FDC SOF/VEL mit einer Therapieoption auszugehen, die vom G-BA bereits mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber PEG/RBV (therapie-naive Patienten) bzw. einer PI-basierten Triple-Therapie (therapieerfahrene Patienten) bewertet wurde. Insgesamt kann ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der zVT FDC LDV/SOF abgeleitet werden.

GT 2-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose

Für die FDC SOF/VEL liegen für die Endpunkte SVR12, Fatigue und Schlaflosigkeit Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT SOF+RBV vor. Für Patienten ≥ 65 Jahre lässt sich zusätzlich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunkts Gesamt UE ableiten. Der Zusatznutzen für den Endpunkt SVR wird wegen der nachhaltigen Bedeutung für die Patienten als am relevantesten angesehen und daher insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

GT 3-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose

Für die FDC SOF/VEL liegt für den Endpunkt SVR12 ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zVT SOF+RBV vor. Für Therapieabbrüche aufgrund von UE kann ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die häufig auftretenden UE trockene Haut und Anämie liegen Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. Für den FACIT-F Trial Outcome Index liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Wegen der höheren Relevanz des Endpunkts SVR resultiert daraus insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

GT 4-Infektion ohne Zirrhose

Bezüglich der SVR12 und der UE lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Formal gilt daher ein Zusatznutzen der FDC SOF/VEL gegenüber der zVT OBV/PTV/r+RBV als **nicht belegt**. Es ist jedoch von einer Gleichwertigkeit der FDC SOF/VEL mit einer Therapieoption auszugehen, die vom G-BA bereits mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber PEG/RBV bewertet wurde.

GT 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose

Für die Endpunkte SVR12 und UE liegen jeweils Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Auch insgesamt lässt sich daher ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** ableiten.

GT 5-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose

Für die FDC SOF/VEL liegt für den Endpunkt SVR12 ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT PEG/RBV vor. Bezüglich der Rate an Patienten mit UE, UE Grad ≥ 3 , SUE oder Todesfällen sowie das häufige UE Anämie, können Anhaltspunkte für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Wegen der höheren Relevanz des Endpunkts SVR resultiert insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

GT 6-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose

Für die FDC SOF/VEL liegen für die Endpunkte SVR12 und UE jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT PEG/RBV vor. Insgesamt resultiert daher ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

GT 1-Infektion mit dekompensierter Zirrhose

Bezüglich der SVR12 und der UE lagen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor. Formal gilt daher ein Zusatznutzen der FDC SOF/VEL+RBV gegenüber der zVT FDC LDV/SOF+RBV als **nicht belegt**. Es ist jedoch von einer Gleichwertigkeit der FDC SOF/VEL+RBV mit einer Therapieoption auszugehen, die vom G-BA bereits mit einem Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber BSC bewertet wurde.

GT 2-6-Infektion mit dekompensierter Zirrhose

Für den Endpunkt SVR12 liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen der FDC SOF/VEL+RBV gegenüber BSC (keine antivirale Therapie) vor. Bezüglich der Rate an Patienten mit UE, UE Grad ≥ 3 , SUE oder Todesfällen sowie das häufige UE Anämie, kann keine Aussage bezüglich des Zusatznutzens getroffen werden. Wegen der höheren Relevanz des Endpunkts SVR resultiert insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Fazit

Mit der FDC SOF/VEL wird eine Interferon- und RBV-freie pangenotypische Behandlung von allen HCV-infizierten Patienten unabhängig vom HCV-Genotyp und patienten- bzw. krankheitsspezifischen Charakteristika ermöglicht. Lediglich bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose erfolgt die Kombination mit RBV. Mit der FDC SOF/VEL kann der große medizinische Bedarf für Patienten mit dekompensierter Zirrhose gedeckt werden, für die bisher nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung standen, sowie für Patienten mit HCV-GT 3-Infektion, die bislang schlechter auf eine antivirale Therapie ansprachen als Patienten mit HCV-Infektion durch andere HCV-Genotypen.

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) 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)

SOF/VEL ist eine Interferon-freie und RBV-freie Therapie, die für erwachsene Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen pangenotypisch zugelassen ist; bei Patienten mit GT 3 kann die Zugabe von RBV erwogen werden. Bei erwachsenen Patienten mit dekomensierter Zirrhose ist SOF/VEL in Kombination mit RBV ebenfalls pangenotypisch und mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagt hat, kann die Therapie mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen erwogen werden, wenn ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Die Zielpopulation für SOF/VEL umfasst damit alle erwachsenen Patienten mit CHC unabhängig von Genotyp, Vorbehandlung, Zirrhose-Status oder HIV-Koinfektion.

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

Das Ziel der CHC-Therapie ist die Elimination des HCV: Durch die Elimination des HCV können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden.

Der hohe therapeutische Bedarf für die Behandlung der CHC wird durch die heute zugelassenen Therapieoptionen noch nicht vollumfänglich gedeckt – dieser besteht insbesondere im Hinblick auf eine pangenotypische Therapieoption mit guter Wirksamkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

über alle Genotypen, aber insbesondere auch bei Genotyp 3, für Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung, und auch hinsichtlich der weiteren Vereinfachung der Therapie.

SOF/VEL ist eine hochwirksame (>95% anhaltendes virologisches Ansprechen) und einfach anzuwendende (einmal täglich eine Tablette) Interferon- und RBV-freie Therapieoption mit einer kurzen Behandlungsdauer von 12 Wochen für alle Patienten mit HCV-Genotyp 1-6-Infektion mit kompensierter Zirrhose. In Kombination mit RBV ermöglicht SOF/VEL dabei erstmals auch eine hochwirksame pangenotypische und kurze 12-wöchige Behandlung von Patienten mit dekompensierter Zirrhose, für die bisher nur wenige oder aber gar keine Therapieoptionen zur Verfügung standen. Zudem werden bisherige Therapiealgorithmen erheblich vereinfacht, da die Therapie nicht mehr Genotyp-spezifisch erfolgen muss.

Verglichen mit den bisherigen Therapieoptionen ermöglicht SOF/VEL somit eine vereinfachte, Interferon- und weitgehend RBV-freie pangenotypische 12-Wochen-Therapie für alle CHC-Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus, und deckt damit den noch bestehenden hohen therapeutischen Bedarf.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 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 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	298.448 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
*bei Annahme einer Prävalenz von 0,5 %; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC (Genotypen 1-6)

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Patienten mit GT 1-Infektion mit kompensierter Zirrhose (TN, TE)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	11.679
		Patienten mit GT 2-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose (TN, TE)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	20.540
		Patienten mit GT 3-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose (TN, TE)	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	83.351
		Patienten mit HCV-GT 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose (TN, TE)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	606
		Patienten mit HCV-GT 5-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose (TN, TE)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.	297
		Patienten mit GT 6-Infektion mit oder ohne kompensierte Zirrhose (TN, TE)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	297
		Patienten mit GT 2-6-Infektion mit dekomensierter Zirrhose (TN, TE)	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	295
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GT: Genotyp, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren				

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.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Therapieschema des zu bewertenden Arzneimittels	Bezeichnung der Population bzw. der Patientengruppe (zVT)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 8 W)	62.973,18 €	1.039.750.174,98 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	7.321.576.772,70 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TE ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	303.278.834,88 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose (OBV/PTV/r+ DSV+RBV 12 W)	62.973,18 €	649.820.244,42 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose (OBV/PTV/r+ DSV 12 W)	62.973,18 €	1.516.331.201,22 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	367.763.371,20 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	367.763.371,20 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 1 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (FDC LDV/SOF+RBV 12 W)	65.042,68 €	30.830.230,32 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose (SOF+RBV 12 W)	62.973,18 €	1.164.122.205,48 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren (SOF+RBV 12–24 W)	62.973,18 €	129.346.911,72 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 2 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	3.447.262,04 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose (SOF+RBV 24 W)	62.973,18 €	5.248.877.526,18 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 3 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	13.984.176,20 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	271.036.566,72 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TE ohne Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	9.823.816,08 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Therapieschema des zu bewertenden Arzneimittels	Bezeichnung der Population bzw. der Patientengruppe (zVT)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose (OBV/PTV/r+ RBV 12 W)	62.973,18 €	280.860.382,80 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	19.080.873,54 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	19.080.873,54 €
		FDC SOF/VEL+ RBV 12 W	GT 4 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	1.626.067,00 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose (PEG2a+RBV 48 W)	62.973,18 €	18.703.034,46 €
		FDC SOF/VEL+ RBV 12 W	GT 5 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	65.042,68 €
		FDC SOF/VEL 12W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose (PEG2a+RBV 48 W)	62.973,18 €	18.703.034,46 €
		FDC SOF/VEL+ RBV 12 W	GT 6 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	65.042,68 €

Abkürzungen: antivir.: antivirale, FDC: Fixdosiskombination, dekomp.: dekompensiert, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: Peginterferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.127.756.220,99 € ^a
a: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 6% der Zielpopulation behandelt werden. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 18.795.937.016,50 €.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Therapieschema des zu bewertenden Arzneimittels	Bezeichnung der Population bzw. der Patientengruppe (zVT)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	367.763.371,20 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	367.763.371,20 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose (SOF+RBV 12 W)	62.973,18 €	1.164.122.205,48 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren (SOF+RBV 12–24 W)	62.973,18 €	129.346.911,72 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 2 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	3.447.262,04 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose (SOF+RBV 24 W)	62.973,18 €	5.248.877.526,18 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 3 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	13.984.176,20 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 24 W)	62.973,18 €	19.080.873,54 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose (FDC LDV/SOF 12 W)	62.973,18 €	19.080.873,54 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 4 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	1.626.067,00 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose (PEG2a+RBV 48 W)	62.973,18 €	18.703.034,46 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 5 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	65.042,68 €
		FDC SOF/VEL 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose (PEG2a+RBV 48 W)	62.973,18 €	18.703.034,46 €
		FDC SOF/VEL+RBV 12 W	GT 6 TN/TE mit dekomp. Zirrhose (keine antivir. Therapie)	65.042,68 €	65.042,68 €

Abkürzungen: antivir.: antivirale, FDC: Fixdosiskombination, dekomp.: dekompensiert, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: Peginterferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen,
 zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
 a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
442.357.727,54 € ^a
a: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der Zielpopulation, die sich für die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile ergeben. Hier wird davon ausgegangen, dass jährlich 6% der Zielpopulation behandelt werden. Unter der unrealistischen Annahme, dass die gesamte Zielpopulation behandelt würde, lägen die Jahrestherapiekosten für die GKV bei 7.372.628.792,38 €.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: 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 bei Erwachsenen	FDC LDV/SOF 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	37.767,66 €	623.581.834,26 €
		FDC LDV/SOF 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	56.651,49 €	6.586.585.484,85 €
		FDC LDV/SOF 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	113.302,98 €	545.667.151,68 €
		OBV/PTV/r+ DSV+RBV 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	52.212,55 €	538.781.303,45 €
		OBV/PTV/r+ DSV 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	50.143,05 €	1.207.394.500,95 €
		FDC LDV/SOF 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	113.302,98 €	661.689.403,20 €
		FDC LDV/SOF 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	56.651,49 €	330.844.701,60 €
		FDC LDV/SOF+RBV 12 W	GT 1 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	58.720,99 €	27.833.749,26 €
		SOF+RBV 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	49.619,86 €	917.272.731,96 €
		SOF+RBV 12–24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren	49.619,86 € - 99.212,07 €	101.919.192,44 € - 203.781.591,78 €
		keine antivirale Therapie	GT 2 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	k. A.	k. A.
		SOF+RBV 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	99.212,07 €	8.269.425.246,57 €
		keine antivirale Therapie	GT 3 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	k. A.	k. A.
		FDC LDV/SOF 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	56.651,49 €	243.828.012,96 €
		FDC LDV/SOF 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	113.302,98 €	17.675.264,88 €
		OBV/PTV/r+ RBV 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	47.752,51 €	212.976.194,60 €
		FDC LDV/SOF 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	113.302,98 €	34.330.802,94 €
		FDC LDV/SOF 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	56.651,49 €	17.165.401,47 €
		keine antivirale Therapie	GT 4 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	k. A.	k. A.
		PEG2a+RBV 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	20.521,68 €	6.086.973,46 €
keine antivirale Therapie	GT 5 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	k. A.	k. A.		
PEG2a+RBV 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	20.521,68 €	6.086.973,46 €		
keine antivirale Therapie	GT 6 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	k. A.	k. A.		

Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, dekomp.: dekompensiert, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Krankenversicherung, GT: Genotyp, k. A.: keine Angabe, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: Peginterferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung					

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 SOF/VEL sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

Die empfohlene Dosis von SOF/VEL beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit.

Tabelle 1-18: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen

Patientengruppe ^a	Behandlung und Dauer
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL für 12 Wochen Die Zugabe von RBV kann bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden
Patienten mit dekomensierter Zirrhose	SOF/VEL + RBV für 12 Wochen
a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Eplusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Dosis RBV
Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:	1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten ≥ 75 kg
Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation	Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg) erhöht werden. Wird die Anfangsdosis nicht gut vertragen, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Bei Patienten mit GT 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) beträgt die empfohlene Dosis RBV 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg).

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren, kann die Behandlung mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen in Betracht gezogen werden, wenn ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, Kindern und Jugendlichen <18 Jahre und Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL nicht untersucht.

SOF/VEL sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir, mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren enthalten. Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Efavirenz-haltigen Therapien oder Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, verringern die Konzentration von Velpatasvir. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit SOF/VEL engmaschig zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und Digoxin wird die Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen, bei gleichzeitiger Anwendung mit Dabigatranetexilat wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Patienten, die gleichzeitig Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und SOF/VEL erhalten, sollten auf mit TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.

Während der Schwangerschaft und Stillzeit wird SOF/VEL nicht empfohlen.