

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
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.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	42
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51

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	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	17
Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a).....	18
Tabelle 1-10: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b).....	23
Tabelle 1-11: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b).....	25
Tabelle 1-12: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	29
Tabelle 1-13: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	31
Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)	34
Tabelle 1-16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b).....	37
Tabelle 1-17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))	40
Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	46
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	46
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	47
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	47
Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CSZ	Methode des unbedingten exakten Tests (Criterion Z for the Chi-squared Test)
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DAA	Direkt-wirkende antivirale Substanz (Direct Acting Antiviral Agent)
DSV	Dasabuvir
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir (Fixkombination)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala (Teil des FACIT-F)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepato Cellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration)
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
MCS	Psychischer Summenscore des SF-36 (Mental Component Summary)
NS3	Nicht-strukturelles Protein 3

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NS4A/4B	Nicht-strukturelles Protein 4A bzw. 4B
NS5A/5B	Nicht-strukturelles Protein 5A bzw. 5B
OATP1B	Organo-Anion-Transporter 1B (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B)
OMV/PTV/r + DSV	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
OR	Odds Ratio
PCS	Körperlicher Summenscore des SF-36 (Physical Component Summary)
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon
P-gp	P-Glycoprotein
pM	Pikomolar
RAV	Resistenzassoziierte Variante
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonuclein acid)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Short Form 36
SOC	System Organ Class (MedDRA)
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
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:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

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

Name:	Dr. Anja Brüninghoff
Position:	Director Market Access Hospital & Specialty
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 45611308
Fax:	+49 89 45611276
E-Mail:	anja.brueeninghoff@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Ltd.
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

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:	Elbasvir/Grazoprevir
Handelsname:	ZEPATIER®
ATC-Code:	J05AX68

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)

Zepatier kombiniert zwei direkt wirkende antivirale Substanzen (DAA) mit verschiedenen Wirkmechanismen und sich nicht überlappenden Resistenzprofilen, um das Hepatitis-C-Virus (HCV) an unterschiedlichen Punkten des viralen Lebenszyklus anzugreifen. Bei diesen zwei Substanzen handelt es sich um Elbasvir und Grazoprevir, die beide in einer Filmtablette kombiniert sind.

Elbasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions essentiell ist. Der Elbasvir-Wirkmechanismus wurde auf Basis der antiviralen Aktivität in Zellkulturen charakterisiert.

Grazoprevir ist ein HCV-NS3/4A-Proteaseinhibitor. Die HCV-NS3/4A-Protease ist für die proteolytische Spaltung des HCV-verschlüsselten Polyproteins notwendig und essentiell für die Virusreplikation. In einem biochemischen Assay hemmt Grazoprevir die proteolytische Aktivität der rekombinanten NS3/4A-Protease-Enzyme der HCV-Genotypen 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 und 6 mit IC50-Werten zwischen 4 bis 690 pM.

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) ist neben den konventionellen interferonhaltigen Therapien eine Vielzahl an DAAs zugelassen. Bei den DAAs unterscheidet man zwischen Proteaseinhibitoren, NS5A-Inhibitoren, nicht-nukleosidischen und nukleos(t)idischen Polymerase-(NS5B)-Inhibitoren. Zepatier kombiniert zwei dieser Wirkmechanismen und bietet so für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 eine interferonfreie Therapieoption sowie erstmalig eine untersuchte Therapieoption für Patienten mit zusätzlicher chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).

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								
ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2 ^b , 4.4 ^c und 5.1 ^d). Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität siehe Abschnitte 4.4 ^c und 5.1 ^d .	22. Juli 2016	A								
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene ZEPATIER-Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HCV-Genotyp</th> <th>Behandlung und Behandlungsdauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).</td> </tr> </tbody> </table> <p>^A In den klinischen Studien wurde Ribavirin gewichtsadaptiert dosiert (< 66 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1.000 mg/Tag; 81–105 kg = 1.200 mg/Tag; > 105 kg = 1.400 mg/Tag) und die Tagesdosis auf zwei Dosen verteilt, die zusammen mit Nahrung eingenommen wurden.</p>			HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer	1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).	1b	ZEPATIER über 12 Wochen	4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).
HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer									
1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).									
1b	ZEPATIER über 12 Wochen									
4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800 000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).									

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease [ESRD])

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich. Dies trifft auch auf Patienten mit Hämodialyse- oder Peritonealdialysepflicht zu (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. ZEPATIER ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

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

c: Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALT-Erhöhungen

Die Rate an späten ALT-Erhöhungen unter der Behandlung steht in direktem Zusammenhang zur Plasmaexposition gegenüber Grazoprevir. In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin wurde bei < 1 % der Patienten eine ALT-Erhöpfung ausgehend von den Normalwerten um mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Höhere Raten an späten ALT-Erhöhungen traten bei Frauen (2 % [11/652]), Asiaten (2 % [4/165]) und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % [3/187]) auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Diese späten ALT-Erhöhungen fanden sich im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8.

Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen.

- Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten.
- Ein Absetzen von ZEPATIER ist in Betracht zu ziehen, wenn die ALT-Spiegel nachweislich das 10-Fache der ONG überschreiten.
- ZEPATIER ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöpfung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der International Normalised Ratio (INR) einhergeht.

Genotypspezifische Aktivität

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung nach Therapieversagen

Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

ZEPATIER wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Population nicht erwiesen sind.

d: Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elbasvir/Grazoprevir (gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet) oder Elbasvir + Grazoprevir (gleichzeitig als einzelne Arzneistoffe; EBR+GZR angewendet) wurden in 8 klinischen Studien bei etwa 2000 Patienten untersucht.

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)

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	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	
	<u>Genotyp 1</u>	
	<u>Fragestellung 1:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	<ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + RBV^b • Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV
	<u>Fragestellung 2:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + RBV^b • Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV
	<u>Fragestellung 3:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	<ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (+ RBV)^b • Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV
	<u>Genotyp 4</u>	
	<u>Fragestellung 4:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	<ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV^b
	<u>Fragestellung 5:</u> Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml	<ul style="list-style-type: none"> • Ledipasvir/Sofosbuvir + RBV • Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV^b
	<u>CKD</u>	
	<u>Fragestellung 6:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	<ul style="list-style-type: none"> • Best Supportive Care
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: zVT ausschließlich für Patienten ohne Leberzirrhose. c: NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern. CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RAV: Resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 09. Oktober 2015 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurden die folgenden zVTs bestimmt:

Genotyp 1: Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir

Genotyp 4: Ledipasvir/Sofosbuvir oder Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ± Dasabuvir ist dabei nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT festgelegt.

MSD SHARP & DOHME GMBH ergänzt die o. g. zVTs um die im Folgenden beschriebenen:

Genotyp 1

Im Beratungsgespräch am 03.02.2014 wies der G-BA ausdrücklich darauf hin, dass direkt vergleichende Studien zu Elbasvir/Grazoprevir möglich seien, da mit Sofosbuvir ein neues Therapieregime zugelassen sei. Basierend darauf wurde eine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir, die zu diesem Zeitpunkt einzig verfügbare neue DAA-basierte Therapie, initiiert. **Sofosbuvir in Kombination mit Peg-IFN und RBV** erfüllt gemäß 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) alle Kriterien für eine zVT und wird daher ebenfalls als zVT betrachtet. Daraus ergibt sich als best verfügbare Evidenz eine direkt vergleichende, qualitativ hochwertige Studie von Elbasvir/Grazoprevir und Sofosbuvir in der Kombination mit Peg-IFN und RBV.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch dieser Population keine zVT zugeordnet. Bisher wurde der Zulassungsbehörde jedoch zu keinem DAA eine direkt vergleichende Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation vorgelegt. Daher kann für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 lediglich **Best Supportive Care** die zVT sein. Diese Therapieoption erfüllt gemäß VerfO 5. Kapitel, § 6 alle Kriterien für eine zVT.

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)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Zepatier, im Folgenden als Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) bezeichnet, stehen in Form von direkt vergleichenden Studien und nicht-adjustierten indirekten Vergleichen zur Verfügung. Im Folgenden werden die Daten für die sechs Fragestellungen, die sich aus den unterschiedlichen (Sub-)Genotypen der chronischen Hepatitis C und deren unterschiedlichen Behandlungsregimen mit Elbasvir/Grazoprevir ergeben, beschrieben.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Direkter Vergleich:

Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)

Der direkte Vergleich basiert auf der Studie C-EDGE H2H und berücksichtigt die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Fatigue (FACIT-Fatigue), Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, EQ-5D VAS).

Für das dauerhafte virologische Ansprechen ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach Behandlung eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt in beiden Behandlungsarmen bei 100 %.

Die Fatigue ist zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV statistisch signifikant weniger ausgeprägt. Die Subgruppenanalyse zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter. Für Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten; für Patienten bis 40 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Zudem ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den Systemorganklassen (SOC) „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 und die EQ-5D VAS ist für Patienten zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Die Subgruppenanalyse für die EQ-5D VAS zeigt einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter. Für Patienten über 40 Jahre ist zum Behandlungsende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Elbasvir/Grazoprevir zu beobachten, für Patienten bis 40 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	Endpunkt N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Endpunkt N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtmortalität	18	0 (0,0)	17	0 (0,0)	-
Morbidität					
SVR12/SVR24	18	18 (100,0)	17	17 (100,0)	-
Unerwünschte Ereignisse					
UE	18	10 (55,6)	17	17 (100,0)	0,09 [0,02; 0,41] 0,002
SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Therapieabbruch aufgrund von UE	18	1 (5,6)	17	0 (0,0)	6,99 [0,14; 352,83] 0,523
Therapiebedingte UE	18	5 (27,8)	17	17 (100,0)	0,05 [0,01; 0,19] < 0,001
Therapiebedingte SUE	18	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,13 [0,00; 6,44] 0,355
Spezifische UE^d					
Psychiatrische Erkrankungen	18	1 (5,6)	17	7 (41,2)	0,13 [0,02; 0,98] 0,017
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	18	4 (22,2)	17	14 (82,4)	0,27 [0,11; 0,66] < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36-Responder^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	17	16 (94,1)	17	7 (41,2)	2,29 [1,28; 4,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	17	14 (82,4)	17	7 (41,2)	2,00 [1,09; 3,68] 0,015

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.</p> <p>b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.</p> <p>c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode).</p> <p>d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.</p> <p>e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; OR: Odds Ratio; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p>					

Tabelle 1-9: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)				SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)				EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	N ^a	Mittelwert zur Baseline (SD)	N ^b	Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c	N ^a	Mittelwert zur Baseline (SD)	N ^b	Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unter Behandlung)									
FACIT-Fatigue ^d	17	44,29 (9,24)	16	-1,52 (2,75)	17	44,47 (9,35)	17	-9,80 (2,66)	8,28 [0,78; 15,79] 0,032 Hedges' g ^e : 0,77 [0,07; 1,46]
<i>Alter ≤ 40 Jahre:</i>									
	7	38,71 (14,66)	6	-4,37 (4,18)	9	41,89 (9,88)	9	-2,97 (3,39)	-1,40 [-13,31; 10,51] 0,802
<i>Alter > 40 Jahre:</i>									
	10	45,70 (5,89)	10	0,31 (2,79)	8	26,38 (13,79)	8	-17,63 (3,13)	17,94 [8,97; 26,92] < 0,001 Hedges' g ^e : 1,93 [0,85; 3,02]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)				SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)				EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
	Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c		Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c		Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Endpunkt	N ^a		N ^b		N ^a		N ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)									
SF-36^f									
Körperlicher Summenscore (PCS)	18	54,38 (6,64)	17	1,88 (1,20)	17	55,02 (6,07)	17	-5,45 (1,20)	7,32 [3,85; 10,80] < 0,001 Hedges' g ^e : 1,44 [0,70; 2,19]
Psychischer Summenscore (MCS)	18	48,88 (10,13)	17	1,83 (2,57)	17	54,57 (6,48)	17	-10,25 (2,57)	12,07 [4,50; 19,65] 0,003 Hedges' g ^e : 1,11 [0,41; 1,82]
EQ-5D									
VAS ^g	17	79,53 (13,00)	16	2,01 (4,15)	17	86,76 (12,72)	17	-12,48 (4,02)	14,49 [2,35; 26,63] 0,021 Hedges' g ^e : 0,85 [0,15; 1,55]
<i>Alter ≤ 40 Jahre:</i>									
	7	78,00 (20,70)	6	-7,98 (6,69)	9	85,67 (15,56)	9	-2,68 (5,41)	-5,29 [-24,52; 13,93] 0,560
<i>Alter > 40 Jahre:</i>									
	10	85,50 (9,70)	10	7,80 (3,67)	8	59,25 (17,81)	8	-23,25 (4,12)	31,04 [19,04; 43,05] < 0,001 Hedges' g ^e : 2,54 [1,33; 3,76]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)		SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)		EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
	Mittelwert zur Baseline N ^a (SD)	Mittlere Änderung zum Behandlungsende N ^b (SE) ^c	Mittelwert zur Baseline N ^a (SD)	Mittlere Änderung zum Behandlungsende N ^b (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
<p>a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.</p> <p>c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.</p> <p>d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.</p> <p>e: Ein klinischer relevanter Gruppenunterschied wird angenommen, wenn das 95 % Konfidenzintervall des Hedges'g vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2] liegt.</p> <p>f: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.</p> <p>g: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>					

Zusätzlich durchgeführter indirekter Vergleich:**Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV)**

Da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für Elbasvir/Grazoprevir als auch für Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegen, kann lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich legt nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen liefern keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs (Fragestellung 2)

Direkter Vergleich:

Es liegt keine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir + RBV über 16 Wochen mit einer der genannten zVTs für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs vor.

Indirekter Vergleich:

Elbasvir/Grazoprevir + RBV vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + RBV

Es liegen keine Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml vor, die einen adjustierten bzw. nicht-adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für Elbasvir/Grazoprevir als auch für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir vorliegen, kann lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich basiert auf den Studien C-EDGE TE und SAPPHIRE-II und berücksichtigt die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und Unerwünschte Ereignisse.

Zur Gewährleistung der Übertragbarkeit auf die Versorgung in Deutschland werden für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich die Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml genutzt. In Deutschland ist es derzeit nicht etabliert, das Vorliegen von NS5A-RAVs regelhaft zu bestimmen, daher entspricht die Definition der Subpopulation über die Ausgangsviruslast dem deutschen Versorgungskontext.

Für das dauerhafte virologische Ansprechen ist kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir + RBV und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + RBV anzunehmen. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen liefern keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Weder unter Elbasvir/Grazoprevir + RBV noch unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + RBV traten Todesfälle auf.

Für die Endpunkte Fatigue und Gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie SAPPHIRE-II nicht erhoben wurden. Basierend auf den Daten der Studie C-EDGE TE gibt es aber keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Direkter Vergleich:

Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)

Der direkte Vergleich basiert auf der Studie C-EDGE H2H und berücksichtigt die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Fatigue (FACIT-Fatigue), Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, EQ-5D VAS).

Für das dauerhafte virologische Ansprechen ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine SVR12 bzw. SVR24 erreichte, liegt bei 99,0 % bzw. 98,1 %. Unter einer Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV liegt dieser Anteil bei 90,4 % bzw. 89,4 %.

Die Fatigue ist zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV statistisch signifikant weniger ausgeprägt.

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Zudem ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis für die Mehrheit der spezifischen unerwünschten Ereignisse als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten. Es sind in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle aufgetreten.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 und die EQ-5D VAS ist für Patienten zum Behandlungsende eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-10 und Tabelle 1-11 zusammenfassend dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	Endpunkt N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Endpunkt N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Mortalität					
Gesamtmortalität	105	0 (0,0)	104	0 (0,0)	-
Morbidität					
SVR12	105	104 (99,0)	104	94 (90,4)	5,64 [1,68; 18,93] 0,006
SVR 24	105	103 (98,1)	104	93 (89,4)	1,10 [1,02; 1,18] 0,010
Unerwünschte Ereignisse					
UE	105	52 (49,5)	104	95 (91,3)	0,54 [0,44; 0,66] < 0,001
SUE	105	1 (1,0)	104	4 (3,8)	0,29 [0,05; 1,71] 0,225
Therapieabbruch aufgrund von UE	105	0 (0,0)	104	1 (1,0)	0,13 [0,00; 6,76] 0,369
Therapiebedingte UE	105	24 (22,9)	104	92 (88,5)	0,26 [0,18; 0,37] < 0,001
Therapiebedingte SUE	105	0 (0,0)	104	2 (1,9)	0,13 [0,01; 2,14] 0,168
Spezifische UE^d					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105	7 (6,7)	104	24 (23,1)	0,29 [0,13; 0,64] < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105	3 (2,9)	104	26 (25,0)	0,11 [0,04; 0,37] < 0,001
Anämie	105	1 (1,0)	104	15 (14,4)	0,15 [0,05; 0,42] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	105	3 (2,9)	104	16 (15,4)	0,19 [0,06; 0,62] 0,002

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	Endpunkt	N ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Psychiatrische Erkrankungen	105	5 (4,8)	104	22 (21,2)	0,23 [0,09; 0,57] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	105	18 (17,1)	104	50 (48,1)	0,36 [0,22; 0,57] < 0,001
Kopfschmerzen	105	13 (12,4)	104	44 (42,3)	0,29 [0,17; 0,51] < 0,001
Augenerkrankungen	105	0 (0,0)	104	5 (4,8)	0,13 [0,02; 0,76] 0,027
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105	2 (1,9)	104	21 (20,2)	0,09 [0,02; 0,39] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	105	17 (16,2)	104	31 (29,8)	0,54 [0,32; 0,92] 0,020
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	105	9 (8,6)	104	23 (22,1)	0,39 [0,19; 0,80] 0,007
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	105	13 (12,4)	104	38 (36,5)	0,34 [0,19; 0,60] < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	105	21 (20,0)	104	86 (82,7)	0,24 [0,16; 0,36] < 0,001
Fatigue	105	7 (6,7)	104	26 (25,0)	0,27 [0,12; 0,59] < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36-Responder^e					
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	88 (87,1)	97	50 (51,5)	1,69 [1,37; 2,08] < 0,001
Psychischer Summenscore (MCS)	101	86 (85,1)	97	51 (52,6)	1,62 [1,32; 1,99] < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR		SOF + Peg-IFN + RBV		EBR/GZR vs. SOF + Peg-IFN + RBV
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
<p>a: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.</p> <p>b: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen.</p> <p>c: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode).</p> <p>d: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.</p> <p>e: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p>					

Tabelle 1-11: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)				SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)				EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
	N ^a	Mittelwert zur Baseline (SD)	N ^b	Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c	N ^a	Mittelwert zur Baseline (SD)	N ^b	Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (unter Behandlung)									
FACIT-Fatigue ^d	100	44,45 (7,32)	99	0,55 (0,98)	100	42,84 (8,65)	96	-7,48 (1,02)	8,02 [5,54; 10,50] < 0,001 Hedges' g ^e : 0,81 [0,52; 1,11]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)									
SF-36^f									
Körperlicher Summenscore (PCS)	101	54,00 (6,02)	101	0,52 (0,71)	101	53,10 (7,60)	97	-4,34 (0,73)	4,86 [3,08; 6,65] < 0,001 Hedges' g ^e : 0,68 [0,39; 0,96]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-EDGE H2H	EBR/GZR (12 Wochen)				SOF + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)				EBR/GZR vs. SOF + Peg- IFN + RBV
	Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c		Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^c		Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Endpunkt	N ^a		N ^b		N ^a		N ^b		
Psychischer Summenscore (MCS)	101	50,78 (7,72)	101	1,13 (0,87)	101	49,81 (8,69)	97	-7,10 (0,90)	8,23 [6,03; 10,43] < 0,001 Hedges' g ^e : 0,93 [0,64; 1,22]
EQ-5D									
VAS ^g	100	84,11 (14,65)	99	2,90 (1,58)	100	81,71 (15,68)	96	-9,03 (1,63)	11,93 [7,93; 15,94] < 0,001 Hedges' g ^e : 0,75 [0,46; 1,04]
<p>a: Anzahl an Patienten mit verfügbaren Werten im Full-Analysis-Set. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.</p> <p>b: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen.</p> <p>c: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen.</p> <p>d: Der FACIT-Fatigue kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte beschreiben ein geringeres Ausmaß der Fatigue.</p> <p>e: Ein klinischer relevanter Gruppenunterschied wird angenommen, wenn das 95 % Konfidenzintervall des Hedges' g vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2] liegt.</p> <p>f: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.</p> <p>g: Die EQ-5D VAS kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.</p> <p>EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SOF: Sofosbuvir; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus.</p>									

Zusätzlich durchgeführter indirekter Vergleich:**Elbasvir/Grazoprevir vs. Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV)**

Da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für Elbasvir/Grazoprevir als auch für Ledipasvir/Sofosbuvir vorliegen, kann lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich legt nahe, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir (+ RBV) hinsichtlich des dauerhaften virologischen Ansprechens vergleichbar sind. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen liefern keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Es gibt zudem keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ledipasvir/Sofosbuvir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (Fragestellung 4)***Direkter Vergleich:***

Es liegt keine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen mit einer der genannten zVTs für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 vor.

Indirekter Vergleich:***Elbasvir/Grazoprevir vs. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV***

Es liegen keine Studien mit Ledipasvir/Sofosbuvir für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 vor, die einen adjustierten bzw. nicht-adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Da hauptsächlich einarmige Studien sowohl für Elbasvir/Grazoprevir als auch für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV vorliegen, kann lediglich ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Der nicht-adjustierte indirekte Vergleich basiert auf den Studien C-EDGE TN und PEARL-I und berücksichtigt die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und Unerwünschte Ereignisse.

Für das dauerhafte virologische Ansprechen ist kein Unterschied zwischen Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV anzunehmen. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen liefern keine Anzeichen dafür, dass ein größerer Schaden durch Elbasvir/Grazoprevir vorliegt. Weder unter Elbasvir/Grazoprevir noch unter Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV traten Todesfälle auf.

Für die Endpunkte Fatigue und Gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden, da diese Endpunkte in der Studie PEARL-I nicht erhoben wurden. Basierend auf den Daten der Studie C-EDGE TN gibt es aber keine Anzeichen dafür, dass bei der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Nachteil durch die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir vorliegt.

Es ist anzunehmen, dass Elbasvir/Grazoprevir und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml (Fragestellung 5)***Direkter Vergleich:***

Es liegt keine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir + RBV über 16 Wochen mit einer der genannten zVTs für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml vor.

Indirekter Vergleich:

Es liegen keine Studien mit Elbasvir/Grazoprevir + RBV über 16 Wochen oder einer der genannten zVTs für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml vor, die einen adjustierten bzw. nicht-adjustierten indirekten Vergleich ermöglichen.

Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)***Direkter Vergleich:******Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Best Supportive Care (12 Wochen)***

Der direkte Vergleich basiert auf der Studie C-SURFER und berücksichtigt die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36).

Bei der Studie C-SURFER handelt es sich um eine Studie im Deferred-Treatment-Design. Die Patienten wurden entweder 12 Wochen mit Elbasvir/Grazoprevir (Immediate-Arm) oder 12 Wochen mit Placebo mit anschließendem Wechsel auf Elbasvir/Grazoprevir für weitere 12 Wochen (Deferred-Arm) behandelt. Da für die Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit CKD Stadium 4 und 5 keine geeigneten Therapiemöglichkeiten mit belastbarer Evidenz zur Verfügung stehen und die Möglichkeiten zur Behandlung der CKD in der Studie C-SURFER hinreichend flexibel waren, entspricht der Vergleichsarm der Studie (Deferred-Arm) der Best Supportive Care für das betrachtete Patientenkollektiv, also der bestmöglichen, den Patienten individuell unterstützenden Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität.

In der Studie C-SURFER werden nur Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 betrachtet, daher können nur Daten für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) präsentiert werden. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird dabei ausgegangen.

Für das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) ergibt sich ein Vorteil der Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir (Immediate-Arm). Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 %. Bedingt durch das Studiendesign kann im Deferred-Arm keine SVR12 bestimmt werden. Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist allerdings sehr selten, es kann daher im Deferred-Arm von einer SVR12-Rate deutlich unter 5,0 % ausgegangen werden.

Unter Behandlung im Immediate-Arm ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als unter Behandlung im Deferred-Arm zu beobachten. Für die weiteren Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist bei der Lebensqualität kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festzustellen.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1-12: Übersicht zu Ergebnissen für dichotome patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a		Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e
Mortalität					
Gesamtmortalität	111	2 (1,8)	113	5 (4,4)	0,41 [0,08; 2,06] 0,285
Morbidität					
SVR12	111	104 (93,7)	113	- ^f	- ^f
Unerwünschte Ereignisse					
UE	111	84 (75,7)	113	96 (85,0)	0,89 [0,78; 1,02] 0,083
SUE	111	16 (14,4)	113	20 (17,7)	0,81 [0,45; 1,49] 0,537
Therapieabbruch aufgrund von UE	111	0 (0,0)	113	5 (4,4)	0,13 [0,02; 0,78] 0,027
Therapiebedingte UE	111	38 (34,2)	113	39 (34,5)	0,99 [0,69; 1,42] > 0,999
Therapiebedingte SUE	111	0 (0,0)	113	1 (0,9)	0,14 [0,00; 6,94] 0,515

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a		Deferred-Arm ^b		Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)	RR/Peto-OR ^d [95 %-KI] p-Wert ^e
Spezifische UE^g					
Für kein spezifisches UE wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Immediate-Arm und dem Deferred-Arm beobachtet.					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36-Responder^h					
Körperlicher Summenscore (PCS)	98	84 (85,7)	97	76 (78,4)	1,09 [0,96; 1,25] 0,244
Psychischer Summenscore (MCS)	98	74 (75,5)	97	75 (77,3)	0,98 [0,84; 1,14] 0,829
<p>a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen). b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen) c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5). d: Berechnung des Peto-OR, wenn Ereignisraten von $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle vorliegen. e: Die Berechnung des p-Wertes basiert auf der Methode des unbedingten exakten Tests (CSZ-Methode). f: Für das dauerhafte virologische Ansprechen kann kein Vergleich durchgeführt werden, da für den Vergleichsarm (Deferred-Arm) bedingt durch das Studiendesign keine SVR12 bestimmt wurde. g: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet. h: Ein Responder ist definiert als Patient, dessen Summenscore sich im Beobachtungszeitraum verbessert oder um weniger als 5 Punkte verschlechtert.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Summary; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p>					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Übersicht zu Ergebnissen für stetige patientenrelevante Endpunkte aus RCT (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

Studie: C-SURFER	Immediate-Arm ^a				Deferred-Arm ^b				Immediate-Arm ^a vs. Deferred-Arm ^b
	Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^e		Mittelwert zur Baseline (SD)		Mittlere Änderung zum Behandlungsende (SE) ^e		Mittelwertdifferenz ^c [95 %-KI] p-Wert
Endpunkt	N ^c		N ^d		N ^c		N ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)									
SF-36^f									
Körperlicher Summenscore (PCS)	109	42,49 (8,61)	98	1,59 (0,78)	110	44,30 (8,20)	97	0,24 (0,77)	1,35 [-0,58; 3,28] 0,170
Psychischer Summenscore (MCS)	109	48,44 (10,26)	98	1,48 (0,94)	110	48,57 (8,96)	97	0,47 (0,93)	1,01 [-3,33; 1,31] 0,390
<p>a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen). b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen) c: Anzahl der Patienten mit verfügbaren Werten. Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5). d: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen. e: Zur Berechnung wurde ein ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline-Wert und stratifiziert nach Fibrosestatus herangezogen. f: Der SF-36 kann Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Höhere Werte beschreiben eine bessere Lebensqualität.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; vs.: versus.</p>									

Indirekter Vergleich:

Ein indirekter Vergleich wurde nicht durchgeführt, da eine direkt vergleichende Studie von Elbasvir/Grazoprevir und Best Supportive Care vorliegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	
	<u>Fragestellung 1:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a	Ja
	<u>Fragestellung 2:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs ^c	Nein
	<u>Fragestellung 3:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b	Ja
	<u>Fragestellung 4:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4	Nein
	<u>Fragestellung 5:</u> Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml	Nein
	<u>Fragestellung 6:</u> Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern. CKD: Chronische Nierenerkrankung; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; NS5A: Nicht-strukturelles Protein 5A; RAV: Resistenzassoziierte Variante.		

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)

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV werden für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1) und Genotyp 1b (Fragestellung 3) Daten der Studie C-EDGE H2H

herangezogen. Die Studie C-EDGE H2H stellt die derzeit best verfügbare Evidenz in Form einer direkt vergleichenden Studie mit Elbasvir/Grazoprevir dar (Evidenzstufe 1b). Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Sowohl Elbasvir/Grazoprevir als auch die Vergleichstherapie wurde entsprechend der Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulation entspricht im Wesentlichen der Patientenpopulation in Deutschland; es wurden Patienten ohne Leberzirrhose und mit kompensierter Leberzirrhose sowie therapie-naive und therapieerfahrene Patienten eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Lediglich für die patientenberichteten Endpunkte ist bedingt durch das offene Studiendesign eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen. Die Studie C-EDGE H2H ermöglicht einen aussagekräftigen Nachweis des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir, so dass sich auf deren Basis Hinweise für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Best Supportive Care werden für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6) Daten der Studie C-SURFER (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Da für die Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit CKD 4-5 keine geeigneten Therapiemöglichkeiten mit belastbarer Evidenz zur Verfügung stehen und die Möglichkeiten zur Behandlung der CKD in der Studie C-SURFER hinreichend flexibel waren, entspricht der Vergleichsarm (Deferred-Arm) der Studie der Best Supportive Care für das betrachtete Patientenkollektiv. Best Supportive Care wird im Allgemeinen definiert als die bestmögliche, den Patienten individuell unterstützende Behandlung zur Linderung der Symptome der Erkrankung und zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Elbasvir/Grazoprevir wurde entsprechend der Fachinformation eingesetzt. Die Studienpopulation entspricht im Wesentlichen der Patientenpopulation in Deutschland: es wurden Patienten mit und ohne kompensierter Leberzirrhose sowie therapie-naive und therapieerfahrene Patienten eingeschlossen. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, so dass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann. Auf Ebene der Endpunkte kann überwiegend ebenfalls von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Die Studie C-SURFER ermöglicht einen aussagekräftigen Nachweis des Zusatznutzens von Elbasvir/Grazoprevir, so dass sich auf deren Basis Hinweise für einen Zusatznutzen ableiten lassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Von einem beträchtlichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ vorliegt.

Ein Zusatznutzen ergibt sich für die Endpunkte Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, Unerwünschte Ereignisse und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36 und die EQ-5D VAS (Tabelle 1-15).

Tabelle 1-15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a)

	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)		
Mortalität		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	
Morbidität		
SVR12/SVR24	kein Zusatznutzen	
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)		
Alter ≤ 40 Jahre	kein Zusatznutzen	
Alter > 40 Jahre	beträchtlich	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	beträchtlich	Hinweis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	kein Zusatznutzen	
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	beträchtlich	Hinweis
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Spezifische UE ^a		
Psychiatrische Erkrankungen	gering	Hinweis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	beträchtlich	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (unter Behandlung)	beträchtlich	Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
EQ-5D VAS (unter Behandlung)		
Alter ≤ 40 Jahre	kein Zusatznutzen	
Alter > 40 Jahre	beträchtlich	Hinweis
<p>Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a.</p> <p>a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala.</p>		

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue

Die Fatigue ist bei Patienten über 40 Jahren zum Behandlungsende unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 17,94 (95 %-KI: [8,97; 26,92]; $p < 0,001$); Hedges'g = 1,93 (95 %-KI: [0,85; 3,02])). Ein klinischer relevanter Gruppenunterschied wird angenommen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall des Hedges'g vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von [-0,2] bzw. [0,2] liegt. Gerade für Patienten mit einer deutlich längeren Krankheits- und Behandlungsgeschichte, was für Patienten über 40 Jahre anzunehmen ist, und dadurch bedingt stärker ausgeprägter Morbidität, ist ein deutliches Ansprechen im Bereich der subjektiv eingeschätzten Endpunkte zu erwarten.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Für unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,09 (95 %-KI: [0,02; 0,41]; $p = 0,002$). Für therapiebedingte unerwünschte Ereignisse ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,19]; $p < 0,001$).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis aus den SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (RR = 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,98]; $p = 0,017$) bzw. RR = 0,27 (95 %-KI: [0,11; 0,66]; $p < 0,001$)).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore (PCS) als auch den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36 ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 7,32 (95 %-KI: [3,85; 10,80]; $p < 0,001$); Hedges'g = 1,44 (95 %-KI: [0,70; 2,19]); MCS: Mittelwertdifferenz = 12,07 (95 %-KI: [4,50; 19,65]; $p = 0,003$); Hedges'g = 1,11 (95 %-KI: [0,41; 1,82])). Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist zudem ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 2,29 (95 %-KI: [1,28; 4,08]; $p < 0,001$); SF-36-Responder (MCS): RR = 2,00 (95 %-KI: [1,09; 3,68]; $p = 0,015$)).

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist für Patienten über 40 Jahre zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 31,04 (95 %-KI: [19,04; 43,05]; $p < 0,001$); Hedges'g = 2,54 (95 %-KI: [1,33; 3, 76])). Gerade für Patienten mit einer deutlich längeren Krankheits- und Behandlungsgeschichte, was für Patienten über 40 Jahre anzunehmen ist, und dadurch bedingt stärker ausgeprägter Morbidität, ist ein deutliches Ansprechen im Bereich der subjektiv eingeschätzten Endpunkte zu erwarten.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Von einem erheblichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens [...], insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ vorliegt.

Ein Zusatznutzen ergibt sich für die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), Fatigue, erhoben über den FACIT-Fatigue, Unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36 und die EQ-5D VAS (Tabelle 1-16).

Tabelle 1-16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b)

	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Studie: C-EDGE H2H Elbasvir/Grazoprevir (12 Wochen) vs. Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV (12 Wochen)		
Mortalität		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	
Morbidität		
SVR12/SVR24	erheblich	Hinweis
FACIT-Fatigue (unter Behandlung)	beträchtlich	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	beträchtlich	Hinweis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	kein Zusatznutzen	
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	beträchtlich	Hinweis
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Spezifische UE^a		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	beträchtlich	Hinweis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	beträchtlich	Hinweis
Anämie	beträchtlich	Hinweis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	beträchtlich	Hinweis
Psychiatrische Erkrankungen	beträchtlich	Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Erkrankungen des Nervensystems	beträchtlich	Hinweis
Kopfschmerzen	beträchtlich	Hinweis
Augenerkrankungen	beträchtlich	Hinweis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	beträchtlich	Hinweis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	beträchtlich	Hinweis
Erkrankungen der Haut und des Unterzellfettgewebes	beträchtlich	Hinweis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	beträchtlich	Hinweis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	beträchtlich	Hinweis
Fatigue	beträchtlich	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (unter Behandlung)	erheblich	Hinweis
EQ-5D VAS (unter Behandlung)	beträchtlich	Hinweis
<p>Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b.</p> <p>a: Spezifische unerwünschte Ereignisse operationalisiert durch die in der Fachinformation der Studienmedikationen als häufig bzw. sehr häufig genannten Systemorganklassen. Es werden nur Ereignisse mit einem signifikanten Effekt gelistet.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue-Skala; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala.</p>		

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt SVR

Für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ist unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir über 12 Wochen ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer SVR12 bzw. SVR 24 als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (SVR12: Peto-OR = 5,64 (95 %-KI: [1,68; 18,93]; p = 0,006); SVR24: RR = 1,10 (95 %-KI: [1,02; 1,18]; p = 0,01)).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue

Die Fatigue ist nach 12 Wochen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 8,02 (95 %-KI: [5,54; 10,50]; p < 0,001); Hedges'g = 0,81 (95 %-KI: [0,52; 1,11])).

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis bzw. mindestens einem therapiebedingten unerwünschten Ereignis als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (RR = 0,54 (95 %-KI: [0,44; 0,66]; $p < 0,001$) bzw. RR = 0,26 (95 %-KI: [0,18; 0,37]; $p < 0,001$)).

Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis für die Mehrheit der spezifischen unerwünschten Ereignisse als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (siehe Tabelle 1-10).

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Basierend auf den Ergebnissen für den SF-36 ist zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Sowohl für den körperlichen Summenscore und den psychischen Summenscore als auch für die einzelnen Domänen des SF-36 ist dieser Unterschied statistisch signifikant und klinisch relevant (PCS: Mittelwertdifferenz = 4,86 (95 %-KI: [3,08; 6,65]; $p < 0,001$); Hedges' $g = 0,68$ (95 %-KI: [0,39; 0,96]); MCS: Mittelwertdifferenz = 8,23 (95 %-KI: [6,03; 10,43]; $p < 0,001$); Hedges' $g = 0,93$ (95 %-KI: [0,64; 1,22])). Unter Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir ist zudem ein statistisch signifikant größerer Anteil an SF-36-Respondern zum Behandlungsende als unter Behandlung mit Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten (SF-36-Responder (PCS): RR = 1,69 (95 %-KI: [1,37; 2,08]; $p < 0,001$; SF-36-Responder (MCS): RR = 1,62 (95 %-KI: [1,32; 1,99]; $p < 0,001$)).

Basierend auf den Ergebnissen für die EQ-5D VAS ist zum Behandlungsende eine höhere Lebensqualität unter Elbasvir/Grazoprevir im Vergleich zu Sofosbuvir + Peg-IFN + RBV zu beobachten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und klinisch relevant (Mittelwertdifferenz = 11,93 (95 %-KI: [7,93; 15,94]; $p < 0,001$); Hedges' $g = 0,75$ (95 %-KI: [0,46; 1,04])).

Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Von einem beträchtlichen Zusatznutzen wird ausgegangen, da „eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens [...], insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, [...], eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ vorliegt.

Ein Zusatznutzen ergibt sich für die Endpunkte Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Tabelle 1-17). Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 wird ausgegangen.

Tabelle 1-17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5))

	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Studie: C-SURFER Immediate-Arm^a (12 Wochen) vs. Deferred-Arm^b (12 Wochen)		
Mortalität		
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen	
Morbidität		
SVR12	nicht quantifizierbar	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	kein Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen	beträchtlich	Hinweis
Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 (unter Behandlung)	kein Zusatznutzen	
Dargestellt ist die Subpopulation der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5).		
a: EBR/GZR inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD (12 Wochen).		
b: BSC (Placebo als einzige Option zur Behandlung der HCV-Infektion in diesem Patientenkollektiv inklusive zugelassener Begleitmedikation zum Management der CKD) (12 Wochen)		
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; SF-36: Short Form 36; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse.		

Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt SVR

Der Anteil an Patienten, der nach einer Behandlung im Immediate-Arm eine SVR12 erreichte, liegt bei 93,7 %. Eine Spontanheilung der chronischen HCV-Infektion ist sehr selten, es kann daher im Deferred-Arm von einer SVR12-Rate unter 5,0 % ausgegangen werden. Angesichts einer solchen Rate ergibt sich ein deutlicher Vorteil der Behandlung im Immediate-Arm im Vergleich zur Behandlung im Deferred-Arm, der allerdings im Rahmen dieser Studie bedingt durch das Studiendesign nicht zu quantifizieren ist.

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Im Immediate-Arm ist ein statistisch signifikant kleinerer Anteil an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen als im Deferred-Arm zu beobachten. Kein Patient im Immediate-Arm brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab, während 5 Patienten (4,4 %) im Deferred-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abbrachen. Es ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,13 (95 %-KI: [0,02; 0,78]; $p = 0,027$).

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)

Die chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-C-Virus verursacht wird. Das HCV ist ein weltweit verbreitetes, einsträngiges Ribonukleinsäure-(RNA)-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Eine chronische HCV-Infektion ist definitionsgemäß anzunehmen, wenn sich mehr als 6 Monate nach vermuteter Erstinfektion HCV-RNA im Blut des Patienten nachweisen lässt. Unbehandelt entwickeln Betroffene, neben der Leberzirrhose, innerhalb von 30 Jahren andere Komplikationen wie z. B. eine Dekompensation der Leber oder die Bildung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC).

Zepatier ist ein interferonfreies Therapieregime, das bei den meisten Patienten ohne Ribavirin auskommt. Zepatier bietet für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Eine Unterscheidung nach Behandlungsstatus, Fibrosestatus (keine Leberzirrhose, kompensierte Leberzirrhose) oder HIV/HCV-Koinfektion ist bei Zepatier nicht mehr nötig. Therapiebestimmend ist allein der (Sub-)Genotyp und ggf. die Ausgangsviruslast und/oder das Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs.

Zepatier wird einmal täglich unabhängig von der Nahrung eingenommen und wird in der Regel für 12 Wochen angewendet. Für folgende Patienten sollte eine Behandlung über 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin in Betracht gezogen werden:

- Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern
- Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml

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)

Die CHC verläuft lange asymptomatisch oder mit milder, unspezifischer Symptomatik. Häufig wird die Erkrankung deshalb erst in den fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und in der Folge hiervon zu spät oder gar nicht therapiert. In Folge dessen ist ein massiver Anstieg der Morbidität und Mortalität durch Leberzirrhosen und HCC zu erwarten. Ziel der Therapie der CHC ist daher die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis-C-Virus, was als Heilung der Erkrankung gilt und sich damit direkt auf die Mortalität und Morbidität auswirkt. Darüber hinaus wird durch die Eliminierung des Virus eine weitere Verbreitung des Virus verhindert.

Ziel der Entwicklung neuer antiviraler Therapien war eine signifikante Steigerung der Heilungsraten bei gleichzeitiger Reduktion der Nichtansprech- und Rückfallraten. Im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung kam bisher in der Regel lediglich eine Lebertransplantation in Frage, die jedoch viele Patienten wegen des Spenderorganmangels häufig nicht erlebten. Zudem birgt eine Lebertransplantation das Risiko für eine Abstoßung des Transplantats und auch die Entwicklung einer erneuten Leberzirrhose ist nicht ausgeschlossen.

Mit Zepatier werden für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 Heilungsraten von mehr als 95 % erreicht. Zudem konnte in einer Studie belegt werden, dass mit Zepatier für Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung (CKD 4-5) nun erstmals eine gut untersuchte und wirksame Therapieoption zur Heilung der HCV-Infektion zur Verfügung steht. Auch entfällt weitgehend das sonst notwendige, engmaschige Monitoring der Patienten bei einer Interferon-, Ribavirin- oder Proteaseinhibitor-basierter Therapie, da kaum noch assoziierte Neben- oder Wechselwirkungen auftreten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-18 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 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	<p>194.854 erwachsene Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 (Prävalenz: 0,5 %)</p> <p>Basierend auf Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % ergibt sich ein Bereich von: 116.912 bis 233.825</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-19 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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: 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	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	beträchtlich	58.686
		Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	erheblich	124.115
		Patienten mit GT1/4-HCV-Infektion und CKD 4-5 (Fragestellung 6)	beträchtlich	Weniger als 1.000 ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im Folgenden wird von 1.000 Patienten ausgegangen. CKD: Chronische Nierenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus.</p>				

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 1-20 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)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	33.373,66 € ^b bis 46.970,37 € ^c	6.502.985.275 € ^b bis 9.152.354.887 € ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Minimale Therapiekosten bei 12 Wochen Behandlungsdauer ohne RBV.
c: Maximale Therapiekosten bei 16 Wochen Behandlungsdauer mit RBV.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; RBV: Ribavirin.

Geben Sie in Tabelle 1-21 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 1-20.

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
6.502.985.275 € ^b bis 9.152.354.887 € ^c

a: Angegeben sind die Jahrestherapiekosten in der gesamten Zielpopulation. Berücksichtigt man die in Modul 3, Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Versorgungsanteile, kann davon ausgegangen werden, dass jährlich ca. 2% der Zielpopulation behandelt werden, sodass die Jahrestherapiekosten für die GKV sich um 98 % reduzieren würden.
b: Minimale Therapiekosten bei 12 Wochen Behandlungsdauer ohne RBV.
c: Maximale Therapiekosten bei 16 Wochen Behandlungsdauer mit RBV.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RBV: Ribavirin.

Geben Sie in Tabelle 1-22 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 1-22: 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	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	33.373,66 €	1.958.568.793 €
		Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	33.373,66 €	4.142.175.161 €
		Patienten mit GT1/4-HCV-Infektion und CKD 4-5 (Fragestellung 6)	33.373,66 €	33.373.660 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
CKD: Chronische Nierenerkrankung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus.

Geben Sie in Tabelle 1-23 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 1-22.

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
6.134.117.614 €

Geben Sie in Tabelle 1-24 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 1-24: 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	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	37.767,66 € ^b bis 113.302,98 € ^c	2.216.432.895 € ^b bis 6.649.298.684 € ^c
		OMV/PTV/r + DSV + RBV ^d	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	52.372,32 € ^d	3.073.521.972 € ^d
		SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	3.114.560.504 € ^e bis 6.229.121.009 € ^f
		SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (Fragestellung 1)	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	3.114.085.735 € ^e bis 6.228.172.056 € ^f
		LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV) (Fragestellung 2)	37.767,66 € ^b bis 113.302,98 € ^c	92.341.929 € ^b bis 277.025.786 € ^c
		OMV/PTV/r + DSV + RBV ^d	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV) (Fragestellung 2)	52.372,32 € ^d	128.050.322 € ^d
		SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV) (Fragestellung 2)	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	129.760.086 € ^e bis 259.520.173 € ^f
		SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV) (Fragestellung 2)	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	129.740.306 € ^e bis 259.480.637 € ^f

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				
A	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	37.767,66 € ^b bis 113.302,98 € ^c	4.687.533.121 € ^b bis 14.062.599.363 € ^c
		OMV/PTV/r + DSV ^d	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	50.1443,05 € ^d	6.223.504.651 € ^d
		SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	6.586.982.875 € ^e bis 13.173.965.750 € ^f
		SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion (Fragestellung 3)	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	6.585.978.785 € ^e bis 13.171.958.811 € ^f
		LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (Fragestellung 4)	56.651,49 € ^b bis 113.302,98 € ^c	522.496.692 € ^b bis 1.044.993.385 € ^c
		OMV/PTV/r + RBV ^d	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (Fragestellung 4)	47.912,28 € ^d	441.894.958 € ^d
		LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml) (Fragestellung 5)	56.651,49 € ^b bis 113.302,98 € ^c	21.754.172 € ^b bis 43.508.344 € ^c
		OMV/PTV/r + RBV ^d	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml) (Fragestellung 5)	47.912,28 € ^d	18.398.316 € ^d
		BSC	Patienten mit GT1/4-HCV-Infektion und CKD 4-5 (Fragestellung 6)	entfällt	entfällt

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: minimale Therapiekosten bei 8 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer
c: maximale Therapiekosten bei 24 Wochen Behandlungsdauer
d: Der G-BA hatte im Beratungsgespräch OMV/PTV/r als zVT lediglich für Patienten ohne Leberzirrhose festgelegt. OMV/PTV/r ist aber sowohl für Patienten mit als auch ohne Zirrhose zugelassen. Behandelt man einen Patienten mit Zirrhose mit OMV/PTV/r, beträgt die Therapiedauer laut Fachinformation bei GT-1a und GT-4 24 Wochen anstatt nur 12 Wochen. Durch die längere Therapiedauer erhöhen sich die Jahrestherapiekosten für Patienten mit Zirrhose deutlich. Um die Jahrestherapiekosten zwischen den unterschiedlichen zVTs vergleichbar zu halten, wurden die Jahrestherapiekosten für OMV/PTV/r berechnet, als würden alle Patienten der Subpopulation (also auch die Patienten mit Zirrhose) mit OMV/PTV/r behandelt werden, allerdings mit dem Behandlungsschema/-kosten für Patienten ohne Zirrhose.
e: minimale Therapiekosten bei Behandlung mit SOF + Peg-IFN + RBV für 12 Wochen
f: maximale Therapiekosten bei Behandlung mit SOF + Peg-IFN + RBV für 24 Wochen

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				
BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir					

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 Zepatier sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit CHC haben.

Die empfohlene Dosis von Zepatier beträgt 1 Tablette einmal täglich. Die Filmtabletten sind unzerkaut zu schlucken und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Für folgende Patienten sollte eine Behandlung über 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin in Betracht gezogen werden um das Risiko eines Therapieversagens zu senken:

- Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern
- Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml

Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin. Wird Zepatier in Kombination mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Zepatier erforderlich. Zepatier ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zepatier bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und OATP1B-Inhibitoren ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und Induktoren von CYP3A oder P-gp ist kontraindiziert, da sie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Zepatier führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Zepatier und starken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von Zepatier mit anderen Medikamenten sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.