Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	18
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	21
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

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	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	37
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	40
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

	Seite
Tabelle 1-A: Studienergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie der therapienaiven HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (CERTAIN-II) (Fragestellung 2.1)	22
Tabelle 1-B: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV- Genotyp-1, -2, -4, -5/6-Patienten	23
Tabelle 1-C: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV-Genotyp-3- Patienten	26
Tabelle 1-D: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der Lebertransplantationspatienten.....	28
Tabelle 1-E: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten	45
Tabelle 1-F: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat	45

Abbildungsverzeichnis

Seite

Keine Einträge

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency)
EOT	Behandlungsende (end of treatment)
EQ-5D	Euro-Qol-5 Dimensions
FI	Fachinformation
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierbarkeitsgrenze (Lower limit of quantification)
MCS	Mental Component Summary
N	Anzahl Patienten in der Analyse
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
n.b.	nicht berechenbar
n.v.	Keine Daten verfügbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NS	Nichtstruktur-Protein
OBV	Ombitasvir
PCS	Physical Component Summary
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
PI	Proteaseinhibitor
PIB	Pibrentasvir
PTV	Paritaprevir
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VEL	Velpatasvir
VF	Virologisches Versagen (Virological Failure)
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:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

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

Name:	Dr. Melanie Drechsler
Position:	Lead HTA & Health Outcomes
Adresse:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden
Telefon:	0611-1720-4380
Fax:	0611-1720-49-4380
E-Mail:	melanie.drechsler@abbvie.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Ltd
Anschrift:	AbbVie House Vanwall Road Maidenhead SL6 4UB 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:	Glecaprevir/Pibrentasvir
Handelsname:	Maviret [®]
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P; Maviret[®]) ist eine neue Interferon (IFN)- und Ribavirin (RBV)-freie Therapieoption zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion aller Genotypen in Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose. G/P beinhaltet zwei direkt antiviral wirkende Substanzen (DAA):

- Glecaprevir (GLE) ist ein Inhibitor des Nichtstruktur-Proteins (NS) 3/4A, einer viralen Protease.
- Pibrentasvir (PIB) ist ein Inhibitor des HCV-Phosphoproteins NS5A, das wichtig für die Replikation und den Zusammenbau des Virus ist.

Gegenüber aktuellen NS3/4A-Inhibitoren (wie Simeprevir [SMV], Grazoprevir [GZR] und Paritaprevir [PTV]) weist GLE *in vitro* eine deutlich verbesserte antivirale Aktivität auf, insbesondere bei Genotyp 3a. Durch das günstigere pharmakokinetische Profil von GLE ist der Einsatz eines pharmakologischen Boosters nicht nötig.

PIB besitzt im Vergleich zur Mehrheit der aktuellen NS5A-Inhibitoren (wie Daclatasvir [DCV], Ombitasvir [OBV], Elbasvir [EBR] und Ledipasvir [LDV]) eine hohe antivirale Potenz gegen alle relevanten Genotypen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

GLE und PIB verfügen über eine sehr hohe Resistenzbarriere. Durch die Kombination der Wirkstoffe mit sich nicht überlappenden Resistenzbarrieren wird die Chance auf einen Behandlungserfolg maximiert. G/P ist daher auch bei HCV-Varianten wirksam, bei denen andere Wirkstoffkombinationen Resistenz-bedingt eine eingeschränkte antivirale Aktivität aufweisen.

G/P ist eine 8-Wochen-Therapie für alle therapienaiven Patienten ohne Zirrhose, völlig RBV-frei in allen Genotypen und kann bei Patienten mit HCV-HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion, nach Lebertransplantation und mit eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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																			
Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). *	26.07.2017	A																			
<p>Abkürzungen: CKD: chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease); DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE: Internationale Einheit; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; n: Anzahl Patienten in der Analyse; NS: Nichtstruktur-Protein; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; TE: therapieerfahren; TN: therapie-naiv; VF: Virologisches Versagen</p> <p>a: Angabe „A“ bis „Z“</p> <p>* Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von G/P. Die relevanten Angaben der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 werden im Folgenden aufgeführt:</p> <p>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp</th> <th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th> </tr> <tr> <th>Ohne Zirrhose</th> <th>Zirrhose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle HCV-Genotypen</td> <td>8 Wochen</td> <td>12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + RBV +/- SOF oder mit SOF + RBV versagt hat</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Genotyp</th> <th colspan="2">Empfohlene Behandlungsdauer</th> </tr> <tr> <th>Ohne Zirrhose</th> <th>Zirrhose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GT1, 2, 4-6</td> <td>8 Wochen</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td>GT3</td> <td>16 Wochen</td> <td>16 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4.</p> <p><u>Ältere Patienten</u></p> <p>Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit jeglichem Grad von Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).</p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich. G/P wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) nicht empfohlen und ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).</p>			Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen	Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	GT1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen	GT3	16 Wochen	16 Wochen
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																				
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																			
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen																			
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer																				
	Ohne Zirrhose	Zirrhose																			
GT1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen																			
GT3	16 Wochen	16 Wochen																			

Zusammenfassung der Aussagen im DossierLebertransplantierte Patienten

G/P kann bei lebertransplantierten Patienten über mindestens 12 Wochen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN + RBV± SOF oder mit SOF + RBV in Betracht gezogen werden.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Folgen Sie den Dosierungsempfehlungen in den Tabellen 1 und 2. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5.

Kinder und Jugendliche

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

Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungReaktivierung des Hepatitis-B-Virus

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Alle Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf eine vorliegende HBV-Infektion untersucht werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Patienten mit Lebertransplantat

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Patienten nach einer Lebertransplantation wurde bisher nicht untersucht. Die Behandlung mit G/P für diese Population gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich nach der Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten richten.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht empfohlen, G/P bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) anzuwenden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist G/P kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS5A- und/oder einem NS3/4A-Inhibitor versagt hat

In der MAGELLAN-1-Studie wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenen Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber GLE/PIB verursacht haben könnte (Abschnitt 5.1). Das Risiko eines Versagens war erwartungsgemäß bei denen am höchsten, die mit beiden Klassen vorbehandelt waren. Ein Resistenzalgorithmus, der das Risiko eines Versagens auf der Basis der Baseline-Resistenzen vorhersagen kann, ist nicht bekannt. Im Allgemeinen wurde eine Akkumulation von Resistenzen gegen beide Klassen bei Patienten festgestellt, die bei der Re-Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir in der MAGELLAN-1-Studie versagt hatten. Es gibt keine Daten zur Re-Therapie von Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 oder 6. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Lactose

G/P enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische EigenschaftenKlinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tabelle 7 fasst die mit G/P durchgeführten, klinischen Studien bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 7: Klinische Studien, die mit G/P bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 durchgeführt wurden

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
TN- und TE-Patienten ohne Zirrhose		
GT1	ENDURANCE-1*	G/P über 8 (n = 351) oder 12 Wochen (n = 352)
	SURVEYOR-1	G/P über 8 Wochen (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	G/P (n = 202) oder Placebo (n = 100) über 12 Wochen
	SURVEYOR-2	G/P über 8 Wochen (n = 199) oder 12 Wochen (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	G/P über 8 Wochen (n = 157) oder 12 Wochen (n = 233) Sofosbuvir + Daclatasvir über 12 Wochen (n = 115)
	SURVEYOR-2	G/P über 8 Wochen (nur TN, n = 29) oder 12 Wochen (n = 76) oder 16 (nur TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	G/P über 12 Wochen (n = 121)
	SURVEYOR-1	G/P über 12 Wochen (n = 32)
	SURVEYOR-2	G/P über 8 Wochen (n = 58)
TN- und TE-Patienten mit Zirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	G/P über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2	G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
Patienten mit CKD im Stadium 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-4	G/P über 12 Wochen (n = 104)
Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Patienten mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1	G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), TE = therapieerfahren (vorbehandelt; dazu gehört eine frühere Behandlung, die pegIFN (oder IFN) und/oder RBV und/oder Sofosbuvir einschließt), PI = Proteaseinhibitor, CKD = chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)

*Schließt 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein

Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.256 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 54 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 72,7 % waren therapienaiv, 27,3 % waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder SOF, RBV und/oder peg-IFN; 38,9 % wiesen den HCV-Genotyp 1 auf; 21,1 % wiesen den HCV-Genotyp 2 auf; 28,5 % wiesen den HCV-Genotyp 3 auf; 7,9 % wiesen den HCV-Genotyp 4 auf; 3,5 % wiesen die HCV-Genotypen 5 – 6 auf; 13,9 % waren ≥ 65 Jahre alt; 54,8 % waren männlich; 5,5 % waren Schwarze; 12,5 % hatten eine Zirrhose; 4,6 % hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,3 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m²; die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten¹ Studienteilnehmern mit Genotyp 1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1 und -4)

	Genotyp 1 ²	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose					
8 Wochen	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Relapse ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Andere ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose					
12 Wochen	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Relapse ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Andere ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

¹ Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt waren: 35 %, 14 %, 23 %, 0 % und 18 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 bzw. 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelt.

² Schließt 15 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein (Behandlung über 8 Wochen).

³ Relapse wird bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung definiert als HCV-RNA $\geq$ LLOQ nach dem Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende (*End-of-Treatment-Response*).

⁴ Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Von den Genotyp 1-, 2-, 4-, 5-, oder 6-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, wiesen 97,8 % (91/93) eine SVR12 und keiner ein virologisches Versagen auf.

Studienteilnehmer mit Genotyp-3-Infektion

Die Wirksamkeit von G/P bei therapienaiven oder mit einer Kombinationen von peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten Studienteilnehmern mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurde in den klinischen Studien ENDURANCE-3 (therapienaive Studienteilnehmer ohne Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Studienteilnehmer mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Studienteilnehmer) nachgewiesen.

ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf G/P über 12 Wochen oder auf die Kombination von SOF und Daclatasvir über 12 Wochen (2:1); nachträglich wurde die Studie um einen (nicht randomisierten) dritten Arm mit G/P über 8 Wochen erweitert. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der nicht zirrhotische, vorbehandelte Studienteilnehmer auf eine 12- oder 16-wöchige Behandlung randomisiert wurden; zusätzlich bewertete die Studie die Wirksamkeit von G/P bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-3-Infektion in zwei festgelegten Therapi Armen mittels einer 12-wöchigen (nur therapienaive Studienteilnehmer) und einer 16-wöchigen (nur vorbehandelte Studienteilnehmer) Dauer. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten in 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 9: SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	G/P über 8 Wochen n = 157	G/P über 12 Wochen n = 233	SOF + DCV über 12 Wochen n = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Behandlungsunterschied -1,2 %; 95 %-Konfidenzintervall (-5,6 % bis 3,1 %)		
	Behandlungsunterschied -0,4 %; 97,5 %-Konfidenzintervall (-5,4 % bis 4,6 %)		

Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12

VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse ¹	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere ²	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

¹ Relapse wird definiert als HCV-RNA $\geq$ LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

² Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven Studienteilnehmern ohne Zirrhose (die Daten der Phase II und III einschloss) wurde die SVR12 hinsichtlich des Vorliegens von A30K zu Therapiebeginn beurteilt. Bei Studienteilnehmern mit A30K, die über 8 Wochen behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Denen, die 12 Wochen behandelt wurden, eine numerisch niedrigere SVR12-Rate erreicht [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabelle 10: SVR12 bei Genotyp 3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (SURVEYOR-2 Teil 3)

	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	G/P 12 Wochen (n = 40)	G/P 16 Wochen (n = 69)
SVR	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12		
VF während der Behandlung	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse ¹	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere ²	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus		
Ohne Zirrhose	n.v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

¹ Relapse wird definiert als HCV-RNA $\geq$ LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.

² Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Von den mit Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, erreichten 100 % (11/11) eine SVR12.

Von den therapienaiven oder mit einer Kombinationen aus peg-IFN, RBV und/oder SOF vorbehandelten Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,4 % (1.102/1.131) insgesamt eine SVR12 (darunter waren 97,5 % (274/281) Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose, die eine SVR erreichten), während 0,3 % (3/1.131) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 1,0 % (11/1.111) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit G/P umfassten 328 Studienteilnehmer mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (13,8 % der Gesamtanzahl aller Studienteilnehmer). Die Ansprechrate bei Studienteilnehmern $\geq$ 65 Jahren war in allen Behandlungsgruppen gleich der der Studienteilnehmer $<$ 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für G/P eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit G/P in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis zu 18 Jahren in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	HCV-GT1-Infektion Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)	LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r+DSV±RBV LDV/SOF
	HCV-GT2-Infektion Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.1 & 2.2)	SOF+RBV <i>oder</i> SOF/VEL
	HCV-GT3-Infektion Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.1, 3.2 & 3.3)	SOF+RBV <i>oder</i> SOF/VEL
	HCV-GT4-Infektion Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)	LDV/SOF <i>oder</i> OBV/PTV/r+RBV LDV/SOF
	HCV-GT5-Infektion Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.1 & 5.2)	LDV/SOF
	HCV-GT6-Infektion Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.1 & 5.2)	LDV/SOF
	HCV-Patienten nach einer Lebertransplantation (Fragestellung 6)	Je nach Genotyp ^b
	<p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT</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)

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) folgt AbbVie den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Beratungsanforderung 2017-B-004):

Genotyp 1 (Fragestellung 1.1 & 1.2) und 4 (Fragestellung 4.1 & 4.2)

Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination aus LDV/Sofosbuvir (SOF) oder die Kombination aus OBV/PTV/r+Dasabuvir (DSV)±RBV (Genotyp [GT]1) bzw. OBV/PTV/r+RBV (GT4). Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF.

Genotyp 2 (Fragestellung 2.1 & 2.2) und 3 (Fragestellung 3.1, 3.2 & 3.3)

Für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose SOF+RBV oder die Kombination aus SOF/Velpatasvir (VEL).

Genotyp 5 und 6 (Fragestellung 5.1 & 5.2)

Für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF.

Besondere Patientengruppe (Fragestellung 6)

Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten 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)

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse zu den einzelnen Teilpopulationen anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR), Symptomatik anhand des Fatigue Severity Scale (FSS) (sofern verfügbar), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Euro-Qol-5 Dimensions [EQ-5D] und Short Form-36 [SF-36], sofern verfügbar) und unerwünschten Ereignissen (UE) dargestellt. UE von speziellem Interesse werden nur dargestellt, wenn statistisch signifikante Effekte gegenüber der zVT auftraten. Subgruppenergebnisse sind in Modul 4 zu finden.

Für therapienaive HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose liegt eine direkt vergleichende Studie vor (Studie CERTAIN-II), deren Ergebnisse in Tabelle 1-A beschrieben werden. Zu allen weiteren Fragestellungen liegen Ergebnisse zu Patienten, die mit G/P behandelt wurden, vor. Die gepoolten Ergebnisse hierzu sind ab Tabelle 1-B dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-A: Studienergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie der therapienaiven HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (CERTAIN-II) (Fragestellung 2.1)

Endpunktkategorie Endpunkt	G/P		SOF+RBV		RR [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Mortalität					
Mortalität	90	0	46	0	n.b.
Morbidität					
SVR ₁₂	90	88 (97,8)	46	43 (93,5)	1,05 [0,96; 1,14], 0,2850
Symptomatik anhand des FSS					
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^a	87	18 (20,7)	45	8 (17,8)	1,16 [0,55; 2,47], 0,6922
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS					
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b	87	24 (27,6)	45	18 (40,0)	0,69 [0,42; 1,13], 0,1404
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamtrate UE	90	43 (47,8)	46	35 (76,1)	0,63 [0,48; 0,82], 0,0007
SUE	90	2 (2,2)	46	2 (4,3)	0,51 [0,07; 3,51], 0,4949
UE vom Grad ≥ 3	90	1 (1,1)	46	2 (4,3)	0,26 [0,02; 2,74], 0,2600
Therapieabbrüche aufgrund UE	90	1 (1,1)	46	1 (2,2)	0,51 [0,03; 7,99], 0,6323
UE von speziellem Interesse					
Anämien	90	0	46	16 (34,8)	0,02 [0,00; 0,26], 0,0035
Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-Qol-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala a: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtwerts ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik) b: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D-VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)					

Kein Patient verstarb. Im G/P-Arm lag die SVR₁₂-Rate bei 97,8%, im SOF+RBV-Arm bei 93,5%. Bezüglich der Müdigkeitssymptomatik (Fatigue gemessen mittels FSS) und der Lebensqualität (EQ-5D Visuelle Analogskala [VAS]) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Bei der Gesamtrate der UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von G/P (p-Wert: 0,0007). Zudem traten im G/P-Arm statistisch signifikant weniger Anämien auf als im SOF+RBV-Arm (p-Wert: 0,0035).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV-Genotyp-1, -2, -4, -5/6-Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapienaive und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1)		Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2)	
	N	n (%)	N	n (%)
Mortalität^a				
Genotyp 1	607	1 (0,2)	153	3 (2,0)
Genotyp 2	213	1 (0,5)	58	1 (1,7)
Genotyp 4	62	0	21	0
Genotyp 5/6	15	0	9	0
Morbidität				
SVR ₁₂				
Genotyp 1	607	602 (99,2)	153	149 (97,4)
Genotyp 2	213	209 (98,1)	58	57 (98,3)
Genotyp 4	62	59 (95,2)	21	21 (100)
Genotyp 5/6	15	14 (93,3)	9	9 (100)
Symptomatik anhand des FSS				
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b				
Genotyp 1	250	68 (27,2)	147	40 (27,2)
Genotyp 2	210	38 (18,1)	56	18 (32,1)
Genotyp 4	57	11 (19,3)	20	5 (25,0)
Genotyp 5/6	14	2 (14,3)	8	1 (12,5)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS				
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c				
Genotyp 1	588	188 (32,0)	145	67 (46,2)
Genotyp 2	208	70 (33,7)	56	15 (26,8)
Genotyp 4	57	18 (31,6)	20	10 (50,0)
Genotyp 5/6	14	7 (50,0)	7	2 (28,6)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS)				
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d				
Genotyp 1	117	41 (35,0)	103	51 (49,5)
Genotyp 2	203	97 (47,8)	34	15 (44,1)
Genotyp 4	55	20 (36,4)	20	7 (35,0)
Genotyp 5/6	14	5 (35,7)	7	1 (14,3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Therapienaive und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1)		Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2)	
	N	n (%)	N	n (%)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS)				
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d				
Genotyp 1	117	55 (47,0)	103	56 (54,4)
Genotyp 2	203	98 (48,3)	34	16 (47,1)
Genotyp 4	55	24 (43,6)	20	6 (30,0)
Genotyp 5/6	14	7 (50,0)	7	3 (42,9)
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE				
Genotyp 1	607	370 (61,0)	153	105 (68,6)
Genotyp 2	213	135 (63,4)	58	46 (79,3)
Genotyp 4	62	43 (69,4)	21	16 (76,2)
Genotyp 5/6	15	11 (73,3)	9	5 (55,6)
SUE				
Genotyp 1	607	11 (1,8) ^e	153	15 (9,8) ^e
Genotyp 2	213	3 (1,4) ^e	58	4 (6,9) ^e
Genotyp 4	62	1 (1,6) ^e	21	3 (14,3) ^e
Genotyp 5/6	15	0	9	1 (11,1) ^e
UE vom Grad ≥ 3				
Genotyp 1	607	18 (3,0) ^e	153	14 (9,2) ^f
Genotyp 2	213	6 (2,8) ^g	58	5 (8,6) ^e
Genotyp 4	62	1 (1,6) ^e	21	3 (14,3) ^f
Genotyp 5/6	15	0	9	1 (11,1) ^e
Therapieabbrüche aufgrund UE				
Genotyp 1	607	1 (0,2) ^e	153	2 (1,3) ^h
Genotyp 2	213	0	58	2 (3,4) ^h
Genotyp 4	62	0	21	1 (4,8) ^h
Genotyp 5/6	15	0	9	0
<p>Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Todesgründe: Ein Genotyp-1-Patient ohne Zirrhose verstarb an einem Adenokarzinom, ein Genotyp-2-Patient ohne Zirrhose verstarb an einer Pneumonie, von den drei Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose verstarb einer an einem Schlaganfall und zwei an Gehirnblutungen, ein Genotyp-2-Patient mit kompensierter Zirrhose verstarb an Alkoholismus und koronaren Herzkrankheit (Koronarsklerose). Alle Fälle standen nach Auffassung der Prüfer nicht im Kausalzusammenhang mit der G/P Behandlung</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Therapienaive und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1)		Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2)	
	N	n (%)	N	n (%)
b: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtwerts ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik)				
c: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D-VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)				
d: Responsekriterium: SF-36: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)				
e: Laut Bewertung der Prüferärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P				
f: Laut Bewertung der Prüferärzte bestand in zwei der Genotyp 1-Patienten und einem Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P				
g: Laut Bewertung der Prüferärzte bestand in einem der Genotyp 2-Patienten mit Nierenfunktionsstörung ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P				
h: Laut Bewertung der Prüferärzte bestand in beiden Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose, in einem Patienten mit Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose und einem Patienten mit Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P				

Insgesamt starben nur 6 Genotyp-1- und Genotyp-2-Patienten in den Studien mit G/P. Alle Fälle standen nach Auffassung der Prüferärzte nicht im Kausalzusammenhang mit der G/P-Behandlung. Die SVR₁₂-Rate lag für Patienten ohne Zirrhose zwischen 93%-99% und mit kompensierter Zirrhose bei 97%-100%. Die Responseraten (Verbesserung der Lebensqualität) bei den Patient Reported Outcomes (EQ-5D VAS und SF-36) waren zwischen den einzelnen Fragestellungen vergleichbar. Die Gesamtrate UE lag beim Großteil der Fragestellungen zwischen 60% und 80%. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE war generell unter 1% (gepoolt für Genotyp-1, -2, -4, -5 und -6). Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE) und UE vom Grad ≥ 3 traten Patienten ohne Zirrhose selten auf. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose lagen diese Raten etwas höher. Laut Bewertung der Prüferärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen SUE und der Behandlung mit G/P. Die Raten für SUE und UE vom Grad ≥ 3 lag gepoolt über Genotyp-1, -2, -4, -5 und -6-Patienten bei weniger als 5%.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-C: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV-Genotyp-3-Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapienaive ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)		Therapienaive mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)		Vorbehandelte (Fragestellung 3.3)	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Mortalität						
Mortalität	208	1 (0,5) ^a	71	0	73	0
Morbidität						
SVR ₁₂	206	196 (95,1)	71	69 (97,2)	73	69 (94,5)
Symptomatik anhand des FSS						
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b	194	35 (18,0)	67	12 (17,9)	72	13 (18,1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS						
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c	193	92 (47,7)	67	27 (40,3)	72	24 (33,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS)						
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d	195	94 (48,2)	64	31 (48,4)	73	37 (50,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS)						
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d	195	99 (50,8)	64	25 (39,1)	73	32 (43,8)
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate UE	208	138 (66,3)	71	58 (81,7)	73	54 (74,0)
SUE	208	3 (1,4) ^e	71	2 (2,8) ^e	73	5 (6,8) ^e
UE vom Grad ≥ 3	208	3 (1,4) ^e	71	4 (5,6) ^e	73	8 (11,0) ^f
Therapieabbrüche aufgrund UE	208	0	71	0	73	0
Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoI-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala a: Todesgrund: Heroinüberdosis b: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtwerts ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik) c: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D-VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) d: Responsekriterium: SF-36: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) e: Laut Bewertung der Prüfer bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P f: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der vorbehandelten Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt verstarb nur ein HCV-Genotyp-3 Patient. Die Todesursache stand laut Prüfarzt nicht im Kausalzusammenhang mit der G/P Behandlung. Die Rate für SVR₁₂ lag zwischen 95% und 97%. Die Responderaten (Verbesserung der Lebensqualität) der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D und SF-36 lagen bei etwa 40%. Die Gesamtrate an UE lag zwischen 66% und 82%. Die Rate an SUE (1,4%-6,8%) und UE vom Grad ≥ 3 (1,4%-11%) waren generell sehr niedrig. Laut Bewertung der Prüfarzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen SUE und der Behandlung mit G/P. Es kamen keine Therapieabbrüche aufgrund von UE vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-D: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der Lebertransplantationspatienten

Endpunktkategorie	Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)	
	N	n (%)
Endpunkt		
Mortalität		
Mortalität	80	0
Morbidität		
SVR ₁₂	80	78 (97,5)
Symptomatik anhand des FSS		
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^a	68	18 (26,5)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS		
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b	74	29 (39,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS)		
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c	68	25 (36,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS)		
Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c	68	25 (36,8)
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UE	80	67 (83,8)
SUE	80	5 (6,3) ^d
UE vom Grad ≥ 3	80	7 (8,8) ^e
Therapieabbrüche aufgrund UE	80	1 (1,3) ^d
Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		
a: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtwerts ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik)		
b: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D-VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)		
c: Responsekriterium: SF-36: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität)		
d: Laut Bewertung der Prüfer bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P		
e: Laut Bewertung der Prüfer bestand in drei Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P		

Kein Lebertransplantationspatient verstarb. Die SVR₁₂ erreichten 97,5% der Patienten. Die Responderaten der patientenberichteten Endpunkte lagen bei 39,2% (EQ-5D VAS) und 36,8% (SF-36). In 6,3% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 8,8% der Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Lediglich ein Patient (1,3%) brach die Behandlung vorzeitig aufgrund UE ab.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Ein Zusatznutzen von G/P gegenüber der zVT kann aus verfahrenstechnischen (RBV-Gabe in der Studie CERTAIN-II erfolgte nicht nach deutscher Fachinformation [FI]) und aus methodischen Gründen (Gesamtrate der UE sowie Anämie¹ nicht als patientenrelevante Endpunkte anerkannt) nicht belegt werden.

G/P ist eine pangenotypisch wirksame Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C. In einem umfangreichen Studienprogramm konnte das positive Nutzen-Risikoprofil von G/P gezeigt werden:

- Hohe Heilungsraten bei Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen Behandlungsdauer:
 - Genotyp 1: 99,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 2: 98,1% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)

¹ Obwohl der G-BA in den Tragenden Gründen zum Nutzenbeschluss für EBR/GZR vom 15.06.2017 die Patientenrelevanz einer RBV-freien Therapie für bestimmte Patientengruppen mit der durch RBV verstärkten Anämie begründet, wurde dem Produkt kein Zusatznutzen zuerkannt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Genotyp 3: 95,1% SVR₁₂ (therapienaive Patienten)
- Genotyp 4: 95,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
- Genotyp 5/6: 93,3% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
- Hohe Heilungsraten bei schwierig zu behandelnden Patienten über 12 bis 16 Wochen Behandlungsdauer:
 - Patienten mit kompensierter Zirrhose
 - Genotyp 1: 97,5% SVR₁₂
 - Genotyp 2: 98,3% SVR₁₂
 - Genotyp 4: 100% SVR₁₂
 - Genotyp 5/6: 100% SVR₁₂
 - Genotyp-3-Patienten
 - Therapienaive mit kompensierter Zirrhose: 97,2% SVR₁₂
 - Mit Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 94,5% SVR₁₂
 - Lebertransplantationspatienten: 97,5% SVR₁₂
- Verbesserung der Lebensqualität von Studienbeginn zu Behandlungsende und darüber hinaus konnte bei der Mehrheit der Patienten gezeigt werden
- Sehr niedrige Raten an SUE (unter 5% aller Patienten²)
- Sehr niedrige Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (unter 0,5% aller Patienten²)

Aufgrund des bestehenden, hohen medizinischen Bedarfs in bestimmten Patientengruppen (siehe Abschnitt 1.6) wurde G/P durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) in einem beschleunigten Zulassungsverfahren bewertet. Dies bestätigt ebenfalls den medizinischen Nutzen dieser Wirkstoffkombination.

² Diese Population (n=1.660) beinhaltet alle Patienten, die nach deutscher Fachinformation behandelt wurden

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)

Hepatitis C ist eine Entzündung der Leber, die durch eine Infektion mit HCV verursacht wird. Sie gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Bei bis zu 85% der HCV-Infizierten geht die akute Infektion in eine chronische Form über. Eine chronische Hepatitis C liegt bei einer länger als sechs Monate fortbestehenden Infektion vor.

Es sind sechs Hauptgenotypen (Genotyp 1-6) des HCV mit 80 Subtypen (z. B. Genotyp 1a) bekannt. Die Verteilung der Genotypen unterscheidet sich geografisch. In Deutschland finden sich vorwiegend Infektionen mit den Genotypen 1 und 3. Diese Genotypen sind zusammen für ca. 90% aller prävalenten Infektionen verantwortlich.

Im Verlauf der HCV-Infektion kommt es durch die kontinuierliche Entzündung zu einem zunehmenden fibrotischen Umbau der Leber bis hin zur Zirrhose. Die Zirrhose ist gekennzeichnet durch einen knotenartigen Umbau des Lebergewebes und einer damit einhergehenden, zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion. Solange die Leber ihre Funktion dabei größtenteils aufrechterhalten kann, spricht man von einer kompensierten Zirrhose. Die HCV-Infektion zählt zu den häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines Leberzellkarzinoms.

Die Zielpopulation von G/P umfasst (unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung) Erwachsene mit einer chronischen HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Lebertransplantation, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IFN-freie Therapieoptionen bilden heute den Standard zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Meist erreichen sie hohe Heilungsraten, sind gut verträglich und für einen Großteil der Patienten zugelassen. Dennoch wird der hohe medizinische Bedarf heute noch nicht vollumfänglich gedeckt. Bestimmten Patientengruppen steht aktuell keine zugelassene, IFN-freie Therapieoption zu Verfügung. Weiterhin werden in einigen Patientengruppen unzureichende Heilungsraten erreicht bzw. sind einige Patientengruppen Therapien mit vergleichsweise langer Dauer (von 12 bis 24 Wochen) und suboptimaler Verträglichkeit ausgesetzt (durch den Einsatz von RBV).

Es besteht demnach ein Bedarf an einer Verbesserung des Therapieansatzes mit einer kürzeren Therapiedauer in allen Genotypen.

Die Therapie mit G/P bietet die folgenden Vorteile und adressiert damit den bestehenden medizinischen Bedarf:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) in den Genotypen 2, 3, 5 und 6. Für diese Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption
- Hohe Heilungsraten von 95%-97% (SVR₁₂) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion mit Therapieerfahrung und/oder kompensierter Zirrhose
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten
- Hohe Resistenzbarriere (ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung)
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern

G/P bietet demnach HCV-infizierten Patienten eine neue IFN- und RBV-freie Therapieoption und deckt einen Großteil des bestehenden medizinischen Bedarfs.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	77.509 (30.058-124.960) ^b

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Diese Zahlen bezieht sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhaltet sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose oder nach einer Lebertransplantation.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, 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			
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	49.530 (19.208-79.852)
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	7.401(2.870-11.932)
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	2.504 (971-4.037)
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	174 (68-281)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	11.596 (4.497-18.695)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	1.733 (672-2.793)
Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^c (Fragestellung 3.3)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b,c}	Nicht belegt	810 (314-1.306)
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	2.998 (1.163-4.834)
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	215 (83-347)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	161 (62-259)
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	0
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose ^b	Nicht belegt	214 (83-345)
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	Nicht belegt	0
Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Lebertransplantationspatienten	Nicht belegt	388 (150-625)
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus;</p> <p>Die Summe der Patienten über alle Patientengruppen hinweg weicht von der in Tabelle 1-9 genannten Zahl für die Zielpopulation ab. Grund hierfür ist, dass 0,3% der Patienten mit mehreren Genotypen infiziert sein können. Die exakten Zahlen sind als Referenz in Modul 3A hinterlegt.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Jeweils ohne Lebertransplantationspatienten</p> <p>c: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose</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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	32.964,02 € ^b - 65.928,04 € ^c	3.832.512.339,27 € (990.832.513,16 € - 8.238.367.878,40 €) ^d

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Minimale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 8 Wochen mit G/P ergeben

c: Maximale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 16 Wochen mit G/P ergeben

d: Kosten für die Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Genotyp, berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Behandlungsdauern. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten sind auf Basis des Mittelwerts der Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet worden. Für die Spanne wurde das Minimum basierend auf den niedrigsten Kosten und niedrigsten Patientenzahl berechnet. Das Maximum wurde analog berechnet. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist Tabelle 1-13 zu entnehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
3.832.512.339,27 € (990.832.513,16 € - 8.238.367.878,40 €) ^a
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Kosten für die Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C unabhängig vom Genotyp, berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Behandlungsdauern. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten sind auf Basis des Mittelwerts der Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet worden. Für die Spanne wurde das Minimum basierend auf den niedrigsten Kosten und niedrigsten Patientenzahl berechnet. Das Maximum wurde analog berechnet. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist Tabelle 1-13 zu entnehmen</p>

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	1.632.707.910,60 € (633.172.896,16 € - 2.632.242.925,04 €)
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	365.950.068,03 € (141.910.106,10 € - 589.990.029,96 €)
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	82.541.906,08 € (32.008.063,42 € - 133.075.748,74 €)
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	8.603.609,22 € (3.362.330,04 € - 13.894.334,43 €)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	382.250.775,92 € (148.239.197,94 € - 616.262.353,90 €)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	85.689.969,99 € (33.227.732,16 € - 138.102.761,79 €)
Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^c (Fragestellung 3.3)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b,c}	65.928,04€	53.401.712,40 € (20.701.404,56 € - 86.102.020,24 €)
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	98.826.131,96 € (38.337.155,26 € - 159.348.072,68 €)
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	10.630.896,45 € (4.104.020,49 € - 17.157.772,41 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	5.307.207,22 € (2.043.769,24 € - 8.537.681,18 €)
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	0 €
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose ^b	32.964,02 €	7.054.300,28 € (2.736.013,66 € - 11.372.586,90 €)
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	49.446,03€	0 €
Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Lebertransplantationspatienten	12 Wochen: 49.446,03€ 16 Wochen: 65.928,04€	19.185.059,64 € (7.416.904,50 € - 30.903.768,75 €) 25.580.079,52 € (9.889.206,00 € - 41.205.025,00 €)
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus;</p> <p>Die Summe der Therapiekosten über alle Patientengruppen hinweg weicht von den Kosten für die Zielpopulation ab. Grund hierfür ist die Annahme bei der Berechnung der Patientenzahlen, dass 0,3% der Patienten mit mehreren Genotypen infiziert sein können. Die exakten Zahlen sind als Referenz in Modul 3A hinterlegt.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Jeweils ohne Lebertransplantationspatienten</p> <p>c: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose</p>				

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
-
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	8 Wochen: 35.328,92 € 12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	1.749.841.407,60 € (678.597.895,36 € - 2.821.084.919,84 €) 2.624.762.111,40 € (1.017.896.843,04 € - 4.231.627.379,76 €) 5.249.524.222,80 € (2.035.793.686,08 € - 8.463.254.759,52 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	OBV/PTV/r+ DSV (8 Wochen) OBV/PTV/r+ DSV±RBV (12 Wochen)	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	8 Wochen: 32.967,02 € 12 Wochen: 49.450,53 € - 51.224,45 €	1.632.856.500,60 € (633.230.520,16 € - 2.632.482.481,04 €) 2.493.215.879,70 € (949.845.780,24 € - 4.090.374.781,40 €) ^c

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				
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	392.204.005,38 € (152.091.000,60 € - 632.317.010,16 €) 784.408.010,76 € (304.182.001,20 € - 1.264.634.020,32 €)
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^b	12 Wochen: 49.324,28 € 24 Wochen: 98.639,32 €	123.507.997,12 € (47.893.875,88 € - 199.122.118,36 €) 246.992.857,28 € (95.778.779,72 € - 398.206.934,84 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF/VEL	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^b	56.548,89 €	141.598.420,56 € (54.908.972,19 € - 228.287.868,93 €)
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	12 Wochen: 49.324,28 € 24 Wochen: 98.639,32 €	8.582.424,72 € (3.354.051,04 € - 13.860.122,68 €) 17.163.241,68 € (6.707.473,76 € - 27.717.648,92 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF/VEL	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	56.548,89 €	9.839.506,86 € (3.845.324,52 € - 15.890.238,09 €)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^b	98.639,32 €	1.143.821.554,72 € (443.581.022,04 € - 1.844.062.087,40 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF/VEL	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^b	56.548,89 €	655.740.928,44 € (254.300.358,33 € - 1.057.181.498,55 €)

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				
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	98.639,32 €	170.941.941,56 € (66.285.623,04 € - 275.499.620,76 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF/VEL	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	56.548,89 €	97.999.226,37 € (38.000.854,08 € - 157.941.049,77 €)
Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^c (Fragestellung 3.3)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b, d}	98.639,32 €	79.897.849,20 € (30.972.746,48 € - 128.822.951,92 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	SOF/VEL	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^{b, d}	56.548,89 €	45.804.600,90 € (17.756.351,46 € - 73.852.850,34 €)
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 €	158.874.153,24 € (61.631.300,94 € - 256.169.998,92 €)
				24 Wochen: 105.986,76 €	317.748.306,48 € (123.262.601,88 € - 512.339.997,84 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	OBV/PTV/r+RBV	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^b	46.824,08 €	140.378.591,84 € (54.456.405,04 € - 226.347.602,72 €)
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 €	11.393.576,70 € (4.398.450,54 € - 18.388.702,86 €)
				24 Wochen: 105.986,76 €	22.787.153,40 € (8.796.901,08 € - 36.777.405,72 €)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Jahresthera- piekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT5- Patienten ohne Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	8.531.934,18 € (3.285.589,56 € - 13.725.285,42 €) 17.063.868,36 € (6.571.179,12 € - 27.450.570,84 €)
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT5- Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	0 € 0 €
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT6- Patienten ohne Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	11.340.583,32 € (4.398.450,54 € - 18.282.716,10 €) 22.681.166,64 € (8.796.901,08 € - 36.565.432,20 €)
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	HCV-GT6- Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	0 € 0 €
Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	LDV/SOF	Lebertrans- plantations- patienten (GT1, GT4, GT5, GT6)	12 Wochen: 52.993,38 € 24 Wochen: 105.986,76 €	20.561.431,44 € (7.949.007,00 € - 33.120.862,50 €) 41.122.862,88 € (15.898.014,00 € - 66.241.725,00 €)
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	OBV/PTV/r± DSV+RBV	Lebertrans- plantations- patienten (GT1, GT4)	92.223,48 € - 101.731,94 €	37.627.351,48 € (13.833.522,00 € - 63.582.462,50 €) ^c

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 chronischer Hepatitis C	SOF+RBV	Lebertransplantationspatienten (GT2, GT3)	96.516,16 € - 98.639,32 €	37.860.163,12 € (14.477.424,00 € - 61.649.575,00 €)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

Die Summe der Therapiekosten über alle Patientengruppen hinweg weicht von den Kosten für die Zielpopulation ab. Grund hierfür ist die Annahme bei der Berechnung der Patientenzahlen, dass 0,3% der Patienten mit mehreren Genotypen infiziert sein können. Die exakten Zahlen sind als Referenz in Modul 3A hinterlegt.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

b: Jeweils ohne Lebertransplantationspatienten

c: Es erfolgt die Angabe von Mittelwert, Minimum und Maximum. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten sind auf Basis des Mittelwerts der Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet worden. Für die Spanne wurde das Minimum basierend auf den niedrigsten Kosten und niedrigsten Patientenzahl berechnet. Das Maximum wurde analog berechnet.

d: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose

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 G/P sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis von G/P beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) werden in Tabelle 1-E und Tabelle 1-F dargestellt.

Tabelle 1-E: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus

Tabelle 1-F: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
3	16 Wochen	16 Wochen

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4 der FI.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der FI).

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen und gemeinsam mit einer Mahlzeit zu schlucken. Die Tabletten sind nicht zu kauen, zu zerstoßen bzw. zu zerbrechen, da dies die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe verändern kann (siehe Abschnitt 5.2 der FI).

Wird die Einnahme einer Dosis von G/P versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von G/P vergangen, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis dem üblichen Dosierungsschema gemäß einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von GLE oder PIB bei Schwangeren vor.

Es muss abgewogen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit G/P verzichtet werden soll/die Behandlung mit G/P zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von GLE und/oder PIB auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen bei höheren Expositionen als den humanen therapeutischen Expositionen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen von GLE oder PIB auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der FI).

G/P ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile sowie bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der FI). Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von G/P und anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen.

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von G/P, die die wichtigsten ermittelten Risiken minimieren und den bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen sollen, sind im Risk-Management-Plan definiert.