

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.08.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	18
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	20
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: zVT für SOF/VEL/VOX.....	19
Tabelle 1-9: Evidenz Population A	20
Tabelle 1-10: Evidenz Population B	21
Tabelle 1-11: Evidenz Population C	22
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	31
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-20: Empfohlene Behandlungsdauern für alle HCV-GT.....	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir
EBR	Elbasvir
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
I.E.	Internationale Einheit
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantitation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide)
OBV	Ombitasvir
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PTV	Paritaprevir
RAV	Resistenz-assoziierte Variante(n)
RBV	Ribavirin
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (neuer Wirkstoff Voxilaprevir in Kombination mit der zugelassenen Fixkombination Sofosbuvir/Velpatasvir – als Fixkombination)
Handelsname:	Vosevi®
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)

Vosevi® ist eine pangenotypisch¹ wirksame Fixkombination aus Sofosbuvir (SOF), Velpatasvir (VEL) und Voxilaprevir (VOX), die speziell entwickelt wurde für Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) nach Versagen einer Therapie mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA).

SOF, VEL und VOX gehören zu unterschiedlichen Substanzklassen und greifen an verschiedenen Stellen im Replikationszyklus des Hepatitis C-Virus (HCV) an:

- SOF bindet an die virale Ribonukleinsäure (RNA)-abhängige RNA-Polymerase Nichtstruktur-Protein (NS)5B, deren Schlüsselfunktion die Replikation der viralen RNA ist. SOF wird anstelle des natürlichen Substrats in die virale RNA eingebaut und führt zum Abbruch der RNA-Synthese.
- VEL bindet an das für virale Replikation, Zusammenbau des Virus und Freisetzung von HCV-Partikeln relevante Protein NS5A. Die Bindung an NS5A verhindert die Formation des Membran-Kompartiments in dem die Replikation stattfindet.

¹ Der Begriff pangenotypisch bezieht sich im vorliegenden Dossier auf eine HCV-Infektion von den Genotypen (GT) 1-6, da der GT 7 erst 2014 in die HCV-Klassifikation integriert wurde und in den aktuellen Leitlinien noch nicht berücksichtigt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- VOX hemmt NS3 samt Kofaktor NS4A. NS3 und NS4A sind für die Spaltung des Polyproteins in funktionale Virusproteine verantwortlich.

Im Gegensatz zu den heute obsoleten indirekt wirksamen Immunmodulatoren (Interferon [IFN]±Ribavirin [RBV]) wirken DAA direkt antiviral, und weisen daher deutliche Vorteile bei virologischem Ansprechen, Therapiedauer und im Nebenwirkungsprofil auf. Als erste DAA-Fixkombination aus NS5B-Polymerase-, NS5A- und NS3/4A-Protease-Inhibitor zeichnet sich SOF/VEL/VOX neben der guten pangenotypischen Wirksamkeit und dem günstigen Resistenzprofil insbesondere durch die Wirksamkeit bei NS5A-erfahrenen Patienten aus: SOF/VEL/VOX ist die erste auf Basis umfangreicher klinischer Evidenz zugelassene Therapieoption für Patienten nach NS5A-Vortherapie.

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)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a								
Vosevi wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	nein	26. Juli 2017	A								
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p>Auszug aus 4.2</p> <p><i>Dosierung</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Vosevi ist die Einnahme einer Tablette pro Tag mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Die empfohlene Behandlungsdauer für alle HCV-Genotypen wird in folgender Tabelle aufgeführt.</p> <p>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauern für Vosevi für alle HCV-Genotypen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientengruppe</th> <th>Behandlungsdauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DAA-naive Patienten ohne Zirrhose</td> <td>8 Wochen</td> </tr> <tr> <td>DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose</td> <td>12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)</td> </tr> <tr> <td>DAA-vorbehandelte Patienten^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose</td> <td>12 Wochen</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: DCV, DSV, EBR, GZR, LDV, OBV, PTV, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet). DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> <p><i>Versäumte Dosis</i></p> <p>Wenn der Patient eine Dosis Vosevi ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis Vosevi zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Vosevi auf einmal einzunehmen. Bei Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Vosevi einnehmen. Wenn es mehr als 4 Stunden nach der Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Vosevi erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation) wurde nicht untersucht.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Vosevi wird nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B oder C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Auszug aus 4.4</p> <p>Schwere Bradykardie und Herzblock</p>				Patientengruppe	Behandlungsdauer	DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen	DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)	DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen
Patientengruppe	Behandlungsdauer										
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen										
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)										
DAA-vorbehandelte Patienten ^a ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen										

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen DAA und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Vosevi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.</p> <p>Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Vosevi engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.</p> <p>Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Vosevi eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.</p> <p>Alle Patienten, die Vosevi in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.</p> <p>Koinfektion mit HCV/HBV</p> <p>Zur Anwendung von Vosevi bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAA berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Anwendung von Vosevi wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Patienten nach Lebertransplantation</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Vosevi in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.</p> <p>Anwendung zusammen mit mittelstarken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren - oder mittelstarken Cytochrom (CYP)-Induktoren</p> <p>Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Rifapentin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Anwendung zusammen mit starken Organo-Anion-Transporter (OATP)1B-Inhibitoren</p> <p>Arzneimittel, die starke OATP1B-Inhibitoren sind (z. B. Ciclosporin) können die Plasmakonzentration von Voxilaprevir wesentlich erhöhen, deren Sicherheit noch nicht erwiesen ist. Die gleichzeitige Anwendung starker OATP1B-Inhibitoren mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV</p> <p>Für Vosevi wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofovirdisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Vosevi und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat enthält, oder Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Vosevi gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder mit Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofovirdisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Sonstige Bestandteile</p> <p>Vosevi enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p>Auszug aus 5.1</p> <p>Resistenz</p> <p><u>In klinischen Studien</u></p> <p><i>Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p>Von den 263 mit einem NS5A-Hemmer vorbehandelten Patienten, die SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in der POLARIS-1-Studie erhielten, erreichten 7 von 263 (3%) Patienten (2 mit GT 1, 4 mit GT 3 und einer mit GT 4) kein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR12) und eigneten sich für eine Resistenzanalyse; bei 6 Patienten kam es zu einem Relaps und bei einem Patienten zu einem virologischen Durchbruch, wobei die pharmakokinetischen Daten dieses Patienten konsistent waren mit einer Nichtadhärenz. Beim Patienten mit GT 1a und virologischem Durchbruch entwickelte sich ein Virus mit den neu aufgetretenen NS5A-RAV L31M und Y93H. Bei einem Patienten mit GT 4d und Relaps entwickelte sich ein Virus mit NS5A RAV Y93H. Bei den anderen 5 Patienten mit Relaps wurden keine NS3-, NS5A- oder NS5B-Nukleosidinhibitoren (NI)-RAV beobachtet.</p> <p>Von den 182 mit DAA vorbehandelten Patienten, die SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in der POLARIS-4-Studie erhielten, hatte einer der 182 (1%) Patienten einen Relaps und eignete sich für eine Resistenzanalyse. Es entwickelten sich keine NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAV bei diesem Patienten mit einer GT 1a HCV-Infektion.</p> <p><i>Studien mit DAA-naiven Patienten</i></p> <p>In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-2-Studie erhielt, waren insgesamt 21 von 501 (4%) Patienten (16 mit GT 1, 2 mit GT 2, 2 mit GT 4 und 1 mit GT 5) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 21 Patienten hatte ein Patient einen Virus mit neu aufgetretenen NS5A-RAV Q30R und L31M zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 21 Patienten entstanden zum Zeitpunkt des Therapieversagens NS3- und NS5B-NI-RAV. In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL für 12 Wochen erhielt, waren insgesamt 3 von 440 (1%) Patienten (2 mit GT 1, 1 mit GT 4) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Von diesen 3 Patienten hatte ein (33 %) Patient einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93N zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser 3 Patienten entstanden NS3- und NS5B-NI-RAV.</p> <p>In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-3-Studie, waren 2 von 110 (2%) Patienten (mit GT 3) aufgrund eines Relaps für eine Resistenzanalyse geeignet. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3-, NS5A- oder NS5B-NI-RAV. In der Behandlungsgruppe, die SOF/VEL für 12 Wochen erhielt, waren 2 von 109 (2%) Patienten aufgrund von virologischem Versagen für eine Resistenzanalyse geeignet. Beide Patienten hatten einen Virus mit neu aufgetretener NS5A-RAV-Y93H zum Zeitpunkt des Therapieversagens. Bei keinem dieser beiden Patienten entstanden NS3- oder NS5B-NI-RAV.</p> <p>Auswirkung von mit Resistenz assoziierten HCV-Varianten zu Studienbeginn auf das Behandlungsergebnis</p> <p><i>Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p>Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAV und dem Behandlungsergebnis bei Patienten, die mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und SOF/VEL/VOX für 12 Wochen in den POLARIS-1- und POLARIS-4-Studien erhielten, zu untersuchen.</p> <p>In der POLARIS-1-Studie wurde bei 18 von 19 (95%) Patienten eine SVR12 erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAV aufwiesen, u. a. auch bei 2 Patienten, die bei Studienbeginn NS5B-NI-RAV S282T und zusätzlich NS5A-RAV aufwiesen. In der POLARIS-4-Studie hatten zu Studienbeginn insgesamt 14 Patienten Viren mit NS5B-NI-RAV – alle erreichten SVR12.</p> <p><i>Studien mit DAA-naiven Patienten</i></p> <p>Es wurden Analysen durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen bereits bei Studienbeginn bestehenden NS3- und NS5A-RAV und dem Behandlungsergebnis bei Patienten zu untersuchen, die nicht mit DAA-Regimen vorbehandelt waren und SOF/VEL/VOX für 8 Wochen in der POLARIS-2- und POLARIS-3-Studie erhielten.</p> <p>Die SVR12 wurde in der POLARIS-2-Studie bei allen 39 Patienten erreicht, die zu Studienbeginn NS5B-NI-RAV aufwiesen, sowie bei 2 von 3 (67%) Patienten in der POLARIS-3-Studie. Die NS5B-NI-RAV S282T wurde bei keinem der Patienten in den POLARIS-2- und POLARIS-3-Studien festgestellt. Von den Patienten mit einer Infektion vom GT 1a in der POLARIS-2-Studie erreichten 87% (53/61) der Patienten mit Q80K/L/R-RAV und 94% (99/105) der Patienten ohne Q80K/L/R-RAV eine SVR12.</p> <p>Klinische Wirksamkeit</p> <p>Die Wirksamkeit von Vosevi (SOF/VEL/VOX) wurde in vier Phase-3-Studien, zwei Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten und zwei Studien mit DAA-naiven Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1 bis 6 ohne Zirrhose oder mit</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																																																																				
<p>kompensierter Zirrhose untersucht.</p> <p>HCV-RNA-Serumkonzentrationen wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) mit einer unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ) von 15 I.E. pro mL gemessen. Das anhaltende virologische Ansprechen (SVR12) war in allen Studien der primäre Endpunkt, mit dem die HCV-Heilungsrate bestimmt wurde, und war definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende.</p> <p><i>Klinische Studien mit DAA-vorbehandelten Patienten</i></p> <p><i>Mit NS5A-Inhibitor vorbehandelte Erwachsene (POLARIS-1)</i></p> <p>Die nachfolgende Tabelle stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-1 nach HCV-GT dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-1-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi, 39 Wochen (Bereich: 11 bis 299 Wochen). Keiner der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe erreichte eine SVR4.</p> <p>Tabelle: SVR12 bei mit NS5A-Inhibitor vorbehandelten Patienten nach HCV-Genotyp in der Studie POLARIS-1^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="9">SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Gesamt alle GT)^b (n=263)</th> <th colspan="3">GT-1</th> <th rowspan="2">GT-2 (n=5)</th> <th rowspan="2">GT-3 (n=78)</th> <th rowspan="2">GT-4 (n=22)</th> <th rowspan="2">GT-5 (n=1)</th> <th rowspan="2">GT-6 (n=6)</th> </tr> <tr> <th>GT-1a (n=101)</th> <th>GT-1b (n=45)</th> <th>Gesamt^c (n=150)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SVR12</td> <td>96 % (253/263)</td> <td>96 % (97/101)</td> <td>100 % (45/45)</td> <td>97 % (146/150)</td> <td>100% (5/5)</td> <td>95% (74/78)</td> <td>91 % (20/22)</td> <td>100 % (1/1)</td> <td>100 % (6/6)</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Ergebnis für Patienten ohne SVR</td> </tr> <tr> <td>Virologisches Versagen während der Behandlung^d</td> <td><1% (1/263)</td> <td>1% (1/101)</td> <td>0/45</td> <td>1% (1/150)</td> <td>0/5</td> <td>0/78</td> <td>0/22</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>Relaps^e</td> <td>2% (6/261)</td> <td>1% (1/100)</td> <td>0/45</td> <td>1% (1/149)</td> <td>0/5</td> <td>5% (4/78)</td> <td>5% (1/21)</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> <tr> <td>Sonstiges^f</td> <td>1% (3/263)</td> <td>2% (2/101)</td> <td>0/45</td> <td>1% (2/150)</td> <td>0/5</td> <td>0/78</td> <td>5% (1/22)</td> <td>0/1</td> <td>0/6</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die häufigsten zuvor angewendeten NS5A-Inhibitoren waren LDV (51 %), DCV (27 %) und OBV (11 %).</p> <p>b: Ein Patient mit einem nicht bestimmten GT erreichte SVR12.</p> <p>c: Vier Patienten wiesen andere GT 1-Subtypen als GT 1a oder GT 1b auf; alle 4 Patienten erreichten eine SVR12.</p> <p>d: Die pharmakokinetischen Daten für diesen einen Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung, waren konsistent mit einer Nichtadhärenz.</p> <p>e: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>f: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> <p><i>DAA-vorbehandelte erwachsene Patienten, die zuvor keinen NS5A-Inhibitor erhalten hatten (POLARIS-4)</i></p> <p>Die folgende Tabelle stellt das SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis für die Studie POLARIS-4 dar. Bei Patienten, die in der POLARIS-4-Studie eingeschlossen waren betrug die mediane Zeit zwischen früherem DAA-Versagen und der ersten Dosis Vosevi oder SOF/VEL, 76 Wochen (Bereich: 10 bis 549 Wochen).</p> <p>Tabelle: Die SVR12 nach HCV-Genotyp und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-4</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)</th> <th>SOF/VEL 12 Wochen (n=151)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12</td> <td>98% (178/182)</td> <td>90% (136/151)</td> </tr> <tr> <td>GT 1</td> <td>97% (76/78)</td> <td>91% (60/66)</td> </tr> <tr> <td>GT 1a</td> <td>98% (53/54)</td> <td>89% (39/44)</td> </tr> </tbody> </table>					SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)									Gesamt alle GT) ^b (n=263)	GT-1			GT-2 (n=5)	GT-3 (n=78)	GT-4 (n=22)	GT-5 (n=1)	GT-6 (n=6)	GT-1a (n=101)	GT-1b (n=45)	Gesamt ^c (n=150)	SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)	Ergebnis für Patienten ohne SVR										Virologisches Versagen während der Behandlung ^d	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6	Relaps ^e	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6	Sonstiges ^f	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6		SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)	SOF/VEL 12 Wochen (n=151)	Gesamt-SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)	GT 1	97% (76/78)	91% (60/66)	GT 1a	98% (53/54)	89% (39/44)
	SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=263)																																																																																						
	Gesamt alle GT) ^b (n=263)	GT-1			GT-2 (n=5)	GT-3 (n=78)	GT-4 (n=22)	GT-5 (n=1)	GT-6 (n=6)																																																																														
		GT-1a (n=101)	GT-1b (n=45)	Gesamt ^c (n=150)																																																																																			
SVR12	96 % (253/263)	96 % (97/101)	100 % (45/45)	97 % (146/150)	100% (5/5)	95% (74/78)	91 % (20/22)	100 % (1/1)	100 % (6/6)																																																																														
Ergebnis für Patienten ohne SVR																																																																																							
Virologisches Versagen während der Behandlung ^d	<1% (1/263)	1% (1/101)	0/45	1% (1/150)	0/5	0/78	0/22	0/1	0/6																																																																														
Relaps ^e	2% (6/261)	1% (1/100)	0/45	1% (1/149)	0/5	5% (4/78)	5% (1/21)	0/1	0/6																																																																														
Sonstiges ^f	1% (3/263)	2% (2/101)	0/45	1% (2/150)	0/5	0/78	5% (1/22)	0/1	0/6																																																																														
	SOF/VEL/VOX 12 Wochen (n=182)	SOF/VEL 12 Wochen (n=151)																																																																																					
Gesamt-SVR12	98% (178/182)	90% (136/151)																																																																																					
GT 1	97% (76/78)	91% (60/66)																																																																																					
GT 1a	98% (53/54)	89% (39/44)																																																																																					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
GT 1b	96% (23/24)	95% (21/22)	
GT 2	100% (31/31)	97% (32/33)	
GT 3	96% (52/54)	85% (44/52)	
GT 4	100% (19/19)	0/0	
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung ^a	0/182	1% (1/151)	
Relaps ^b	1% (1/182)	9% (14/150)	
Sonstiges ^c	2% (3/182)	0/151	
<p>a: Bei den meisten Patienten (85%) versagte zuvor ein SOF-haltiges Regime.</p> <p>b: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>c: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>			
<i>Klinische Studien mit DAA-naiven Patienten</i>			
<i>DAA-naive Erwachsene mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 (POLARIS-2)</i>			
Die folgende Tabelle stellt die SVR12 für die Studie POLARIS-2 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis dar.			
Tabelle: SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis in der Studie POLARIS-2^a			
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=501)	SOF/VEL 12 Wochen (n=440)	
Gesamt-SVR12^b	95% (477/501)	98% (432/440)	
GT 1 ^c	93% (217/233)	98% (228/232)	
GT 1a	92% (155/169)	99% (170/172)	
GT 1b	97% (61/63)	97% (57/59)	
GT 2	97% (61/63)	100% (53/53)	
GT 3	99% (91/92)	97% (86/89)	
GT 4	94% (59/63)	98% (56/57)	
GT 5	94% (17/18)	0/0	
GT 6	100% (30/30)	100% (9/9)	
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/501	0/440	
Relaps ^d	4% (21/498)	1% (3/439)	
Sonstiges ^e	1% (3/501)	1% (5/440)	
<p>a: 23% der in die Studie POLARIS- 2 eingeschlossenen Patienten hatten zuvor ein IFN-basiertes Therapieregime erhalten.</p> <p>b: Zwei Patienten mit nicht bestimmtem GT in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12.</p> <p>c: Zwei Patienten wiesen andere GT 1-Subtypen als GT 1a oder GT 1b auf; beide Patienten erreichten eine SVR12.</p> <p>d: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten bei ihrer letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>e: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>			
Bei der Behandlung mit Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 konnte keine Nichtunterlegenheit gegenüber der			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																													
<p>Behandlung mit SOF/VEL für 12 Wochen nachgewiesen werden, wobei die vorgegebene Grenze bei –5% lag. Der Unterschied bei den SVR12-Raten ist durch eine geringere Ansprechrate bei Patienten mit GT 1a-Infektion und/oder Zirrhose bedingt. Bei Patienten mit GT 1a ohne Zirrhose, die 8 Wochen lang mit Vosevi behandelt wurden, war das Ergebnis durch folgende Faktoren bei Studienbeginn beeinflusst: BMI\geq30 kg/m², Q80K/L/R RAV, IL28B non-CC, HCV RNA\geq800.000 I.E./mL. Die SVR12 betrug 98% bei Patienten mit zwei oder weniger Faktoren und 81% bei Patienten mit drei oder vier Faktoren.</p> <p>Die folgende Tabelle stellt die SVR12 nach HCV-GT und Zirrhose-Status für die Studie POLARIS-2 dar.</p> <p>Tabelle: Die SVR12 nach HCV-GT und virologischem Ergebnis bei Patienten ohne und mit Zirrhose, die Vosevi für 8 Wochen in der Studie POLARIS-2 erhielten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">SOF/VEL/VOX 8 Wochen</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Ohne Zirrhose (411/501)</th> <th>Mit Zirrhose (90/501)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12^a</td> <td>96% (395/411)</td> <td>91% (82/90)</td> </tr> <tr> <td>GT 1^b</td> <td>94% (162/172)</td> <td>90% (55/61)</td> </tr> <tr> <td> GT 1a</td> <td>92% (109/118)^c</td> <td>90% (46/51)</td> </tr> <tr> <td> GT 1b</td> <td>98% (52/53)</td> <td>90% (9/10)</td> </tr> <tr> <td>GT 2</td> <td>96% (47/49)</td> <td>100% (14/14)</td> </tr> <tr> <td>GT 3</td> <td>99% (90/91)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>GT 4</td> <td>96% (51/53)</td> <td>80% (8/10)</td> </tr> <tr> <td>GT 5</td> <td>94% (16/17)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>GT 6</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i></td> </tr> <tr> <td>Virologisches Versagen während der Behandlung</td> <td>96% (51/53)</td> <td>80% (8/10)</td> </tr> <tr> <td>Relaps^d</td> <td>94% (16/17)</td> <td>100% (1/1)</td> </tr> <tr> <td>Sonstiges^e</td> <td>100% (27/27)</td> <td>100% (3/3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Zwei Patienten ohne Zirrhose und nicht bestimmtem GT in der SOF/VEL/VOX-Gruppe erreichten eine SVR12. b: Ein Patient ohne Zirrhose wies einen anderen GT 1-Subtyp als GT 1a oder GT 1b auf; der Patient erreichte eine SVR12. c: Eine SVR12 wurde bei 89% der GT 1a-Patienten, die in Prüfbüros in den USA eingeschlossen wurden, und bei 97% der GT 1a-Patienten, die in Prüfbüros außerhalb der USA eingeschlossen wurden, erreicht. d: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie. e: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>					SOF/VEL/VOX 8 Wochen			Ohne Zirrhose (411/501)	Mit Zirrhose (90/501)	Gesamt-SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)	GT 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)	GT 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)	GT 1b	98% (52/53)	90% (9/10)	GT 2	96% (47/49)	100% (14/14)	GT 3	99% (90/91)	100% (1/1)	GT 4	96% (51/53)	80% (8/10)	GT 5	94% (16/17)	100% (1/1)	GT 6	100% (27/27)	100% (3/3)	<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			Virologisches Versagen während der Behandlung	96% (51/53)	80% (8/10)	Relaps ^d	94% (16/17)	100% (1/1)	Sonstiges ^e	100% (27/27)	100% (3/3)
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen																																															
	Ohne Zirrhose (411/501)	Mit Zirrhose (90/501)																																														
Gesamt-SVR12^a	96% (395/411)	91% (82/90)																																														
GT 1 ^b	94% (162/172)	90% (55/61)																																														
GT 1a	92% (109/118) ^c	90% (46/51)																																														
GT 1b	98% (52/53)	90% (9/10)																																														
GT 2	96% (47/49)	100% (14/14)																																														
GT 3	99% (90/91)	100% (1/1)																																														
GT 4	96% (51/53)	80% (8/10)																																														
GT 5	94% (16/17)	100% (1/1)																																														
GT 6	100% (27/27)	100% (3/3)																																														
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>																																																
Virologisches Versagen während der Behandlung	96% (51/53)	80% (8/10)																																														
Relaps ^d	94% (16/17)	100% (1/1)																																														
Sonstiges ^e	100% (27/27)	100% (3/3)																																														
<p>DAA-naive Erwachsene mit HCV-Infektion vom GT 3 und kompensierter Zirrhose (POLARIS-3)</p> <p>Die folgende Tabelle stellt die SVR12 und das virologische Ergebnis für die Studie POLARIS-3 dar.</p> <p>Tabelle: SVR12 und virologisches Ergebnis in der Studie POLARIS-3 (HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose)^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)</th> <th>SOF/VEL 12 Wochen (n=109)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt-SVR12</td> <td>96% (106/110)</td> <td>96% (105/109)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i></td> </tr> <tr> <td>Virologisches Versagen während der Behandlung</td> <td>0/110</td> <td>1 % (1/109)</td> </tr> </tbody> </table>					SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)	SOF/VEL 12 Wochen (n=109)	Gesamt-SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)	<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>			Virologisches Versagen während der Behandlung	0/110	1 % (1/109)																																	
	SOF/VEL/VOX 8 Wochen (n=110)	SOF/VEL 12 Wochen (n=109)																																														
Gesamt-SVR12	96% (106/110)	96% (105/109)																																														
<i>Ergebnis für Patienten ohne SVR</i>																																																
Virologisches Versagen während der Behandlung	0/110	1 % (1/109)																																														

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Relaps ^b	2% (2/108)		1% (1/107)	
Sonstiges ^c	2% (2/110)		2% (2/109)	
<p>a: 29% der in die Studie POLARIS-3 eingeschlossenen Patienten hatten vor der Behandlung ein IFN-basiertes Therapieregime erhalten.</p> <p>b: Die Grundlage für die Berechnung der Relapsrate ist die Anzahl der Patienten mit einer HCV-RNA-Konzentration <LLOQ bei der letzten Untersuchung während der Therapie.</p> <p>c: „Sonstiges“ umfasst Patienten mit fehlenden Daten sowie Patienten, die die Behandlung vor der virologischen Suppression absetzten.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p> <p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Klinische Studien mit Vosevi umfassten 189 Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (17% der Gesamtzahl der Patienten in den klinischen Phase-2- und Phase-3-Studien). Die Ansprechrate bei Patienten, die ≥ 65 Jahre waren, fiel in allen Behandlungsgruppen ähnlich aus wie bei den Patienten, die < 65 Jahre waren.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für SOF/VEL/VOX eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>				

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	<u>DAA-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</u>	
	GT 1	LDV/SOF
	GT 2	SOF/VEL
	GT 3	SOF/VEL
	GT 4	LDV/SOF
	GT 5	LDV/SOF
	GT 6	LDV/SOF
	<u>DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</u>	
	GT 1	LDV/SOF
	GT 2	SOF/VEL
	GT 3	SOF/VEL
	GT 4	LDV/SOF
	GT 5	LDV/SOF
	GT 6	LDV/SOF
	<u>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</u>	
	GT 1-6	SOF/VEL+RBV ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Über 24 Wochen

DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; RBV: Ribavirin

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Beratungsgespräch (2016-B-171; 9. Februar 2017) wurden für SOF/VEL/VOX folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) bestimmt:

Tabelle 1-8: zVT für SOF/VEL/VOX

HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose	
GT 1	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV ^b
GT 2	SOF+RBV oder SOF/VEL
GT 3	SOF+RBV oder SOF/VEL
GT 4	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV ^b
GT 5	LDV/SOF
GT 6	LDV/SOF
HCV-Patienten mit dekompensierter Zirrhose^c	
GT 1	LDV/SOF+RBV
GT 2-6	SOF/VEL+RBV
a: Die Fachinformation ist zu beachten; zugelassene Alternativen zu Therapiedauer / ±RBV bleiben teils begründet unberücksichtigt. b: Nur Patienten ohne Zirrhose. c: Nicht Teil des Anwendungsgebiets. /r: Geboostert mit Ritonavir; GT: Genotyp; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir	

Der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird gefolgt. Da die festgelegten zVT für die Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten je nach GT nicht zugelassen und/oder nicht zweckmäßig im Sinne der Kriterien der Verfahrensordnung sind, wird für diese Population SOF/VEL+RBV für 24 Wochen als zVT zugrunde gelegt. Obgleich zu SOF/VEL+RBV noch keine klinische Evidenz vorliegt, stellt diese Kombination die einzige für diese Population explizit zugelassene Therapieoption dar. Zwar ist die Zulassung formal beschränkt auf Patienten mit hohem Risiko für klinische Progression und ohne Therapiealternativen, allerdings sind diese Patienten nicht näher beschrieben oder mittels klinischer Parameter klar definiert und daher nicht abgrenzbar. Die mögliche zVT-Alternative Best Supportive Care (BSC) ist nicht antiviral wirksam und wird daher nicht berücksichtigt.

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)

Es werden die als fazitrelevant eingestufteten Ergebnisse dargestellt.

Population A: DAA-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 1-9: Evidenz Population A

Fragestellung	Population	Direkter Vergleich	Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen	Keine Studien zum zbAM identifiziert
A1.1	GT 1 ohne Zirrhose		•	
A1.2	GT 1 mit komp. Zirrhose			•
A2.1	GT 2 ohne Zirrhose	•		
A2.2	GT 2 mit komp. Zirrhose			•
A3.1	GT 3 ohne. Zirrhose	•		
A3.2	GT 3 mit komp. Zirrhose	• ^a		• ^b
A4.1	GT 4 ohne Zirrhose		•	
A4.2	GT 4 mit komp. Zirrhose			•
A5.1	GT 5 ohne Zirrhose		•	
A5.2	GT 5 mit komp. Zirrhose			•
A6.1	GT 6 ohne Zirrhose		•	
A6.2	GT 6 mit komp. Zirrhose			•
a: Behandlung über 8 Wochen b: Behandlung über 12 Wochen GT: Genotyp; komp.: Kompensiert; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Direkte Vergleiche aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (HCV-GT 2 ohne Zirrhose, HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose)

Es gab keine statistisch signifikanten beziehungsweise klinisch relevanten Unterschiede im Vergleich zu der zVT SOF/VEL – mit Ausnahme der HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose: Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX bei Übelkeit (RR [95%-KI]; p-Wert: 2,28 [1,14; 4,56]; 0,0199) und Diarrhö (RR [95%-KI]; p-Wert: 3,37 [1,29; 8,81]; 0,0133).

Weitere Untersuchungen (HCV-GT 1, 4, 5 und 6 ohne Zirrhose)

Unter SOF/VEL/VOX erreichten bei guter Verträglichkeit >94% der Patienten SVR12.

Population B: DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 1-10: Evidenz Population B

Fragestellung	Population	Direkter Vergleich	Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen	Keine Studien zum zbAM identifiziert
B1.1	GT 1 ohne Zirrhose		•	
B1.2	GT 1 mit komp. Zirrhose		•	
B2	GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	•		
B3	GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	•		
B4.1	GT 4 ohne Zirrhose		•	
B4.2	GT 4 mit komp. Zirrhose		•	
B5.1	GT 5 ohne Zirrhose			•
B5.2	GT 5 mit komp. Zirrhose			•
B6.1	GT 6 ohne Zirrhose			•
B6.2	GT 6 mit komp. Zirrhose			•

GT: Genotyp; komp.: Kompensiert; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

Direkte Vergleiche aus RCT

Bei HCV-GT 2-Patienten gab es keine fazitrelevanten Unterschiede im Vergleich zur zVT SOF/VEL. Bei HCV-GT 3-Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von SOF/VEL/VOX (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,14 [1,00; 1,29]; 0,0462) und ein fazitrelevanter Beleg für Effektmodifikation durch Zirrhosestatus (Interaktions-p-Wert: 0,0276): Der Unterschied bei Patienten mit kompensierter Zirrhose war statistisch signifikant zugunsten von SOF/VEL/VOX (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,26 [1,03; 1,55]; 0,0279); bei Patienten ohne Zirrhose zeigte sich kein Unterschied.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere Untersuchungen (HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose)

Unter SOF/VEL/VOX erreichten bei guter Verträglichkeit >96% der Patienten SVR12.

Population C: DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Tabelle 1-11: Evidenz Population C

Fragestellung	Population	Direkter Vergleich	Betrachtung einzelner Behandlungsgruppen	Keine Studien zum zbAM identifiziert
C	GT 1-6-Patienten ohne mit komp. Zirrhose		•	
GT: Genotyp; komp.: Kompensiert; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel				

Unter SOF/VEL/VOX erreichten GT-unabhängig durchgängig mehr als 96% der Patienten SVR12 – dies bei sehr guter Verträglichkeit: 2% der Patienten berichteten SUE. Ein Patient (HCV-GT 4, kompensierte Zirrhose) brach die Therapie aufgrund von UE ab, dies war nicht assoziiert mit Studienmedikation oder -ablauf. Es gab keine Todesfälle.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	DAA-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose	
	GT 1	Nein
	GT 2	Nein
	GT 3	Nein
	GT 4	Nein
	GT 5	Nein
	GT 6	Nein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose		
	GT 1	Nein
	GT 2	Nein
	GT 3 (ohne komp. Zirrhose)	Nein
	GT 3 (mit komp. Zirrhose)	Ja
	GT 4	Nein
	GT 5	Nein
	GT 6	Nein
DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose		
	GT 1-6	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; NS: Nichtstruktur-Protein		

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)

SOF/VEL/VOX ist die erste zugelassene wirksame Fixkombination aus NS5B-Polymerase-, NS5A- und NS3/4A-Protease-Inhibitor. Mit der pangenotypischen, RBV-freien Zulassung für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ergänzt SOF/VEL/VOX einerseits das für DAA-naive Patienten verfügbare therapeutische Portfolio und schließt andererseits die derzeit bestehende klinisch hochrelevante therapeutische Lücke für DAA-erfahrene Patienten, hier insbesondere für Patienten nach NS5A-Vortherapie.

Population A

Bei DAA-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose werden unter SOF/VEL/VOX mit nur 8 Wochen Therapie bei guter Verträglichkeit hohe SVR (Dauerhaftes

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

virologisches Ansprechen)-Raten (94%-100%) erreicht, von besonderer Relevanz ist dies bei den schwer zu therapierenden Patienten mit HCV-GT 3 und kompensierter Zirrhose (96%). Zwar zeigt sich bei den zirrhotischen HCV-GT 3-Patienten im Vergleich zur (sehr gut verträglichen) zVT SOF/VEL ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von SOF/VEL/VOX bei Übelkeit und Diarrhö, jedoch waren diese Ereignisse nicht-schwerwiegend, fast ausschließlich mild und führten bei keinem Patient zu einem Abbruch der Therapie. Aufgrund des geringen Schweregrads der Ereignisse bei gleichzeitig kurzer Behandlungsdauer wird die tatsächliche klinische Relevanz dieses Ergebnisses als sehr gering eingeschätzt und daher kein geringerer Nutzen abgeleitet. Wenngleich ein Zusatznutzen für DAA-naive Patienten nicht belegt ist, stellt SOF/VEL/VOX eine wichtige Option für DAA-naive Patienten dar, dies insbesondere hinsichtlich der zirrhotischen HCV-GT 3-Patienten sowie der Möglichkeit der Therapieverkürzung auf 8 Wochen.

Population B

Bei DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose werden unter SOF/VEL/VOX bei guter Verträglichkeit hohe SVR-Raten (96%-100%) erreicht. Für die am schwierigsten zu therapierende Population der HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose besteht aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich SVR zugunsten von SOF/VEL/VOX ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen; für alle anderen DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Population C

In der Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten (inklusive Patienten nach Vortherapie mit SOF/VEL/VOX für 8 Wochen) ohne oder mit kompensierter Zirrhose wurde unter SOF/VEL/VOX eine SVR12-Rate von 96% erreicht. Dabei wurde SOF/VEL/VOX sehr gut vertragen: Die meisten UE waren mild, und mit nur einem Therapieabbruch aufgrund von UE² lag die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate unter SOF/VEL/VOX unter der des Placebo-Vergleichsarms.

Während es für die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien DAA-Therapie unterschiedliche Behandlungsoptionen gibt, stellt die Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung nach wie vor eine große Herausforderung dar: Zum einen persistieren die gegen NS5A selektierten resistenz-assoziierten Varianten (RAV) zumeist über Jahre, zum anderen zeigt sich auch in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz – entsprechend sind NS5A-Inhibitoren für die Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung in der Regel weder zugelassen noch empfohlen. Von besonderer klinischer Relevanz ist die Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass alle für die Ersttherapie empfohlenen und initial eingesetzten Standardtherapien einen NS5A-Inhibitor enthalten, und daher die allermeisten Patienten mit DAA-Vorbehandlung auch gleichzeitig NS5A-vorbehandelt sind.

² Das Ereignis stand weder mit der Studienmedikation noch dem Studienablauf in Verbindung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die klinische Evidenz zur Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung ist generell begrenzt, RCT sind nicht vorhanden. Bei dringlicher Indikation mussten diese Patienten bis anhin basierend auf virologischen Überlegungen mit experimentellen Therapien mit limitierter klinischer Evidenz behandelt werden – die einzige für diese Population explizit zugelassene Option war SOF/VEL+RBV für 24 Wochen, dies allerdings nicht auf Basis klinischer Evidenz, sondern auf Basis der in vitro-Pharmakologie von SOF/VEL sowie den Ergebnissen klinischer Studien mit DAA-naiven Patienten mit Baseline-RAV gegen NS5A.

Mit der pangenotypisch wirksamen und gut verträglichen Fixkombination SOF/VEL/VOX können nun im Grunde alle NS5A-erfahrenen Patienten unabhängig von GT und Zirrhosestatus ohne RBV über 12 Wochen geheilt werden. SOF/VEL/VOX ist somit für diese hochrelevante, aber bis anhin schwer zu behandelnde Patientenpopulation die einzige Behandlungsoption, deren Wirksamkeit und Sicherheit umfassend und methodisch hochwertig untersucht wurde. Für die zVT (SOF/VEL+RBV für 24 Wochen) hingegen konnte keine RCT für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert werden, die die Wirksamkeit und Sicherheit der zVT in dieser Population belegen³. Zudem wäre selbst bei hypothetisch gleichwertiger Wirksamkeit der beiden Behandlungsregime allein schon aufgrund der deutlich kürzeren Therapiedauer sowie der Tatsache, dass SOF/VEL/VOX ohne RBV eingenommen werden kann, von einem Zusatznutzen von SOF/VEL/VOX auszugehen. Auch gegenüber der beschriebenen möglichen, jedoch nicht antiviral wirksamen zVT-Alternative BSC wäre allein aufgrund der guten virologischen Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX (SVR12 >96%) von einem Zusatznutzen für SOF/VEL/VOX auszugehen.

In der Gesamtschau ist für SOF/VEL/VOX aufgrund der Tatsache, dass für die gesamte Population der NS5A-erfahrenen HCV-Patienten erstmals eine hoch wirksame (SVR12 >96%) und gleichzeitig gut verträgliche RBV-freie Therapie zur Verfügung steht, deren Wirksamkeit und Sicherheit umfassend und methodisch hochwertig untersucht wurde, ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt) abzuleiten.

³ Kürzlich publizierte Daten aus einer nicht randomisierten Phase-II-Studie weisen darauf hin, dass eine Therapie mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen insbesondere bei NS5A-erfahrenen HCV-GT 1- und 2-Patienten wirksam und verträglich ist.

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)

Das Ziel der Therapie der CHC ist die mit einer Heilung gleichzusetzende Elimination des Virus und damit konsekutiv die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, die Lebensqualität verbessert, das Infektionsrisiko aufgehoben und das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms, das die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation darstellt, vermindert werden.

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers sind DAA-naive sowie DAA-erfahrene (NS5A-naive und NS5A-erfahrene) erwachsene Patienten mit HCV-Infektion unabhängig vom GT (ohne und mit kompensierter Zirrhose).

Aufgrund der Tatsache, dass die nicht direkt antiviral wirksame, rein immunmodulatorische Therapie mit (pegyliertem [PEG]-)IFN±RBV keinen Einfluss auf eine DAA-haltige Folgetherapie hat, umfasst die Population der DAA-naiven Patienten in klinischen Studien in der Regel sowohl therapie-naive Patienten als auch Patienten, die ausschließlich mit (PEG-)IFN±RBV vorbehandelt sind. Dieses Vorgehen deckt sich mit den Leitlinien-Empfehlungen zur DAA-Therapie, in denen IFN-vorbehandelte Patienten mit therapie-naiven Patienten gleichgestellt werden: „Die Empfehlungen für die DAA-Ersttherapie gelten daher für alle Patienten, die bislang keine Therapie erhalten haben (therapie-naiv / TN), auf eine Behandlung mit (PEG)-Interferon-alfa mit und ohne Ribavirin nicht angesprochen haben (therapie-erfahren / TE) sowie Patienten, die mit einer Triple-Therapie (Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) vorbehandelt wurden.“

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)

Mit Verfügbarkeit von SOF und konsekutiv weiterer DAA aus verschiedenen Substanzklassen ist heute im Grunde jeder DAA-naive Patient mit einer IFN- und weitgehend RBV-freien, sehr gut verträglichen und zumeist höchstens 12 Wochen andauernden Therapie heilbar. Dessen ungeachtet sind die therapeutischen Optionen gerade bei den schwerer zu behandelnden Patienten nach wie vor limitiert, so bei Patienten mit HCV-GT 3 und kompensierter Zirrhose.

Bei DAA-erfahrenen Patienten stellt insbesondere die Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung aufgrund der über Jahre persistierenden RAV und der Kreuzresistenz zwischen NS5A-Inhibitoren eine große Herausforderung dar – dies zumal die allermeisten DAA-vorbehandelten Patienten auch gleichzeitig NS5A-vorbehandelt sind. Klinische Evidenz zur Re-Therapie nach NS5A-Vorbehandlung ist begrenzt, bei dringlicher Indikation mussten diese Patienten bisher auf Basis virologischer Überlegungen mit experimentellen Therapien behandelt werden – auch die Zulassung der zVT SOF/VEL+RBV basiert allein auf der Extrapolation von Daten.

SOF/VEL/VOX ist eine wichtige neue therapeutische Option in der CHC-Therapie: Mit der pangenotypischen, RBV-freien Zulassung für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ergänzt SOF/VEL/VOX einerseits das für DAA-naive Patienten verfügbare therapeutische Portfolio und schließt andererseits die derzeit bestehende klinisch hochrelevante therapeutische Lücke für DAA-erfahrene Patienten, hier insbesondere für Patienten nach NS5A-Vorthherapie, inklusive Patienten nach Vorthherapie mit SOF/VEL/VOX für 8 Wochen. Dem hat auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) mit der Gewährung eines beschleunigten Zulassungsverfahrens Rechnung getragen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	DAA-naive HCV-Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • GT 1: 39.004 (29.253-48.755)^b • GT 2: 4.909 (3.682-6.136)^b • GT 3: 18.237 (13.677-22.796)^b • GT 4: 2.286 (1.715-2.858)^b • GT 5: 58 (43-72)^b • GT 6: 58 (43-72)^b
		DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • GT 1: - • GT 2: 70 (53-88)^b • GT 3: 287 (215-359)^b • GT 4: - • GT 5: - • GT 6: -
		DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene HCV-Patienten: GT 1-6: 2.536 (1.902-3.170) ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,3-0,5%).</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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)

Tabelle 1-14: 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 ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	Erwachsene DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose	Gering	DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten mit Therapieversagen: 13 (10-17)
		Erwachsene DAA-erfahrene; NS5A-erfahrene Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Nicht quantifizierbar	DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten mit Therapieversagen: 2.536 (1.902-3.170)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,3-0,5%) und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein</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 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	<i>DAA-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
		GT 1-6 ohne Zirrhose	41.982,12 €	2.540.234.647,75 € ^d Bereich: 1.905.176.628,67 €- 3.175.293.768,87 € ^e
		GT 3 mit komp. Zirrhose	41.982,12 €- 62.973,18 €	34.873.759,92 €-52.310.639,88 € ^d Bereich: 26.155.228,10 €-65.387.886,59 € ^e
		GT 1, 2, 4-6 mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	110.430.967,60 € ^d Bereich: 82.823.363,45 €-138.038.571,75 € ^e
	<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose^c</i>			
		GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose ^c	62.973,18 €	4.411.428,69 € ^d Bereich: 3.308.847,03 €-5.514.561,37 € ^e
		GT 3 ohne Zirrhose ^c	62.973,18 €	17.237.963,43 € ^d Bereich: 12.928.472,57 €-21.546.903,27 € ^e
		GT 3 mit komp. Zirrhose ^c	62.973,18 €	830.931,11 € ^d Bereich: 623.198,33 €-1.039.214,90 € ^e

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
	<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>		
	GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	159.714.547,03 € ^d Bereich: 119.786.323,53 €-199.644.423,57 € ^e
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass die Populationen der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion zu 100% mit einer NS5A-haltigen Therapie behandelt wurden. Daher werden hier nur die Zahlen für die DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose angegeben.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenz von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.</p> <p>e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,3 und 0,5%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; NS: Nichtstruktur-Protein</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
2.867.734.245,53 €-2.885.171.125,49 € (2.150.802.061,68 €-3.606.465.330,32 €)

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-GT 3-Patienten mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	830.931,11 € ^c Bereich: 623.198,33 €- 1.039.214,90 € ^d
		DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene HCV-GT 1-6-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	159.714.547,03 € ^c Bereich: 119.786.323,53 €- 199.644.423,57 € ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.
c: Bei Annahme einer Prävalenz von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.
d: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,3 und 0,5%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; NS: Nichtstruktur-Protein

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
160.545.478,14 € (120.409.521,86 €-200.683.638,47 €)

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-19: 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 ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung					
A	Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen	<i>DAA-naïve HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
		LDV/SOF 8 Wochen ^c	GT 1 ohne Zirrhose	35.328,92 €	1.266.559.755,59 € ^d Bereich: 949.919.893,97 €- 1.583.199.617,20 € ^e	
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	185.859.839,65 €- 1.927.283.712,53 € ^{d,f} Bereich: 139.395.111,59 €- 2.409.104.756,59 € ^{e,f}	
		OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	GT 1a ohne Zirrhose	51.646,33 €	864.326.897,48€ ^d Bereich: 648.245.173,11 €- 1.080.408.169,95 € ^e	
		OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen ^e	GT 1b ohne Zirrhose	32.967,02 €- 49.450,53 €	634.583.404,24 €- 951.875.106,36 € ^d Bereich: 475.937.697,41 €- 1.189.844.099,30 € ^e	
		SOF/VEL 12 Wochen	GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	276.517.568,98€ ^d Bereich: 207.388.176,73 €- 345.646.961,22 € ^e	
		SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	49.746,16 €- 99.212,07 €	243.253.001,59 €- 485.135.612,91 € ^d Bereich: 182.439.751,19 €- 606.419.516,14 € ^e	
		SOF/VEL 12 Wochen	GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	1.021.171.518,83 € ^d Bereich: 765.878.515,42 €- 1.276.464.522,24€ ^e	
		SOF+RBV 24 Wochen	GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	99.212,07 €	1.791.592.022,55 € ^d Bereich: 1.343.693.799,89 €- 2.239.490.245,21 € ^e	
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	10.932.931,74 €- 113.370.393,88 € ^{d,f} Bereich: 8.199.930,65 €- 141.713.571,96 € ^{e,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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	GT 4 ohne Zirrhose	47.245,96 €	101.074.758,66 € ^d Bereich: 75.806.379,05 €- 126.343.965,08 € ^e
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 5 ohne oder mit komp., Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	274.505,71 €- 2.844.287,19 € ^{d,f} Bereich: 205.879,28 €- 3.555.127,14€ ^{e,f}
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	274.505,71 €- 2.844.287,19 € ^{d,f} Bereich: 205.879,28 €- 3.555.127,14€ ^{e,f}
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>					
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
		OBV/PTV/r+DSV+ RBV 12 Wochen	GT 1a ohne Zirrhose	51.646,33 €	0,00 €
		OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	GT 1b ohne Zirrhose	49.450,53 €	0,00 €
		SOF/VEL 12 Wochen	GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	3.961.391,12 € ^d Bereich: 2.971.290,74 €- 4.951.986,30 € ^e
		SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	49.746,16 €- 99.212,07 €	3.484.842,87 €- 6.950.053,53 € ^d Bereich: 2.613.849,79 €- 8.688.000,97 € ^e
		SOF/VEL 12 Wochen	GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	16.225.573,01 € ^d Bereich: 12.169.179,76 €- 20.281.966,26 € ^e
		SOF+RBV 24 Wochen	GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	99.212,07 €	28.466.919,25 € ^d Bereich: 21.350.189,43 €- 35.583.649,06 € ^e
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	GT 4 ohne Zirrhose	47.245,96 €	0,00 €
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 5 ohne oder mit komp, Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
		LDV/SOF 12 oder 24 Wochen ^c	GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
<i>DAA-erfahrene NS5A-erfahrene HCV-Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>					
		SOF/VEL+RBV 24 Wochen	GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	117.209,13 €	297.269.458,29 € ^d Bereich: 222.952.862,90 €- 371.589.130,42 € ^e
		BSC	GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.

c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden. Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Bei Annahme einer Prävalenz von 0,4%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.

e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,3 und 0,5%; die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.

f: Da ein Anteil der Patienten ohne Zirrhose von 95,4% und von 4,6% für Patienten mit komp. Zirrhose angenommen wird ergeben sich höhere Kosten für die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose als für die 24-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden daher als untere Jahrestherapiekosten die 24-wöchige Behandlung mit LDV/SOF der Patienten mit kompensierter Zirrhose und für die obere Spanne die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose angenommen.

g: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden.

/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

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 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SOF/VEL/VOX sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben. Die Behandlung sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC hat. Die empfohlene Dosis entspricht einer Tablette pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit (Behandlungsdauer siehe Tabelle 1-20).

Tabelle 1-20: Empfohlene Behandlungsdauern für alle HCV-GT

Patientengruppe ^a	Behandlungsdauer
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen
DAA-naive Patienten mit komp. Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom GT 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
DAA-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose	12 Wochen

a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: DCV, DSV, EBR, GZR, LDV, OBV, PTV, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).

DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sowie bei Patienten mit Lebertransplantation untersucht. Es liegen keine Daten für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sowie für Patienten mit einer HCV/Hepatitis B-Virus (HBV)-Koinfektion vor. Patienten mit einer HBV-Koinfektion unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung nach DAA-Behandlung und sollten entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung.

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)- und/oder starken Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wird eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Amiodaron als notwendig erachtet, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen; die gleichzeitige Anwendung mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, mittelstarken P-gp- und/oder CYP-Inhibitoren sowie starken Inhibitoren des Organo-Anion-Transporters (OATP1B) wird nicht empfohlen. HIV(humanes Immundefizienzvirus)-Koinfizierte Patienten, die neben SOF/VEL/VOX eine Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder eine Kombination aus Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Protease-Inhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. SOF/VEL/VOX sollte nicht von Patienten mit seltener hereditärer Lactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption eingenommen werden. Bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, wird eine engmaschige Überwachung der INR (International Normalized Ratio)-Werte empfohlen.

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung von SOF/VEL/VOX nicht empfohlen; während der Stillzeit sollte SOF/VEL/VOX nicht angewendet werden.