

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 04.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
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 .....	20
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	17
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

## **Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-A: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für Mortalität, SVR <sub>12</sub> und UE.....	20
Tabelle 1-B: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL.....	22
Tabelle 1-C: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten .....	32
Tabelle 1-D: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat .....	32

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent)
DCV	Daclatasvir
EOT	Behandlungsende (end of treatment)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IE	Internationale Einheit
IFN	Interferon
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification)
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Analyse
NS	Nicht strukturelles Protein
n. v.	Keine Daten verfügbar
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
PI	Proteaseinhibitor
PIB	Pibrentasvir
PRO	Patient-reported outcome
PedsQL	Pediatric quality of life inventory
RBV	Ribavirin

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
UE	Unerwünschtes Ereignis
VF	Virologisches Versagen (virological failure)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

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

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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
<b>Anschrift:</b>	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Knollstraße 67061 Ludwigshafen Deutschland

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Glecaprevir/Pibrentasvir
<b>Handelsname:</b>	Maviret <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	J05AP57

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<sup>®</sup>) ist eine Interferon (IFN)- und Ribavirin (RBV)-freie, orale Therapieoption zur Behandlung der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion aller Genotypen (GT) in erwachsenen und jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. G/P Tabletten beinhalten zwei direkt antiviral wirksame Substanzen (direct-acting antiviral agent, DAA):

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

Verglichen mit anderen zugelassenen Wirkstoffen derselben Wirkstoffklassen weisen GLE und PIB eine hohe antivirale Aktivität gegenüber allen HCV-GT auf. Aufgrund der sehr hohen, sich nicht überlappenden Resistenzbarrieren von GLE und PIB, ist G/P bei Patienten ohne DAA-Vorbehandlung auch bei HCV-Varianten wirksam, bei denen andere Wirkstoffkombinationen resistenzbedingt eine eingeschränkte antivirale Aktivität aufweisen.

Im Gegensatz zu den bisherigen bei jugendlichen Patienten zugelassenen interferonfreien Therapieoptionen (Sofosbuvir [SOF]+RBV und Ledipasvir [LDV]/SOF±RBV), ist G/P bei Jugendlichen als pangenotypische Therapie zugelassen und wird über alle Gruppen ohne die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusätzliche Gabe von RBV angewendet. Bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose) liegt die Therapiedauer mit G/P bei nur 8 Wochen; bei den restlichen Patienten bei 12 oder 16 Wochen. Somit liegt die Therapiedauer mit G/P teilweise deutlich unter den Behandlungsdauern der bisherigen Regime. Im Gegensatz zu bisher zugelassenen IFN-freien Therapieoptionen eignet sich G/P im Rahmen der Zulassung auch für den Einsatz bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. bei dialysepflichtigen Patienten.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>								
Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).*	26.07.2017 Erweiterung des Anwendungsgebietes: 13.03.2019	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: therapienaiv; VF: Virologisches Versagen; n. v.: Keine Daten verfügbar</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><b>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b></p> <p><u>Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren</u></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><b>Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten</b></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>			Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer		Ohne Zirrhose	Zirrhose	Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen
Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer									
	Ohne Zirrhose	Zirrhose								
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen								

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+Ribavirin±Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir+Ribavirin versagt hat**

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT1, 2, 4–6	8 Wochen	12 Wochen
GT3	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.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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).

Leber- oder nierentransplantierte Patienten

Eine 12-wöchige Behandlungsdauer für leber- oder nierentransplantierte Patienten mit oder ohne Zirrhose wurde untersucht und wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+Ribavirin±Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir+Ribavirin 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

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Auszug aus Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Reaktivierung 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.

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 vorausgegangenem Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Resistenz gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir 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.

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Bei verschiedenen Arzneimitteln wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.5 dargestellt.

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 Eigenschaften**

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.

**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
<b>TN- und TE-Studienteilnehmer ohne Zirrhose</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	G/P über 8 Wochen (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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	G/P über 8 Wochen (n = 58)
<b>TN- und TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	G/P über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
<b>Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	G/P über 12 Wochen (n = 104)
<b>Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
<b>HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	G/P über 8 Wochen (n = 137) oder 12 Wochen (n = 16)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Leber- oder Nierentransplantatempfänger</b>					
GT1-6	MAGELLAN-2	G/P über 12 Wochen (n = 100)			
<b>Jugendliche Studienteilnehmer (12 bis &lt; 18 Jahre)</b>					
GT1-6	DORA (Teil 1)	G/P über 8 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 3)			
<p>TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), TE = therapieerfahren (vorbehandelt; dazu gehört eine frühere Behandlung, die peg-IFN (oder IFN) und/oder RBV und/oder Sofosbuvir einschließt), PI = Proteaseinhibitor, CKD = chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)</p> <p>a. Schließt 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein.</p> <p>b. GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – G/P über 8 Wochen (n = 54) oder 12 Wochen (n = 25); GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 4 – G/P über 8 Wochen (n = 145).</p> <p>c. GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – G/P über 8 Wochen (n = 29) oder 12 Wochen (n = 54); GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – G/P über 12 Wochen (n = 22) oder 16 Wochen (n = 22).</p> <p>d. GT3 mit Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 2 – G/P über 12 Wochen (n = 24) oder 16 Wochen (n = 4); GT3 mit Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – G/P über 12 Wochen (n = 40) oder 16 Wochen (n = 47).</p> <p>e. GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 1 – G/P über 12 Wochen (n = 22); GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 2 – G/P über 12 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 47).</p>					
<b>Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose</b>					
<p>Von den 2.409 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 53 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 73,3 % waren therapienaiv, 26,7 % waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder Sofosbuvir, Ribavirin und/oder Peginterferon; 40,3 % wiesen den HCV-Genotyp 1 auf; 19,8 % wiesen den HCV-Genotyp 2 auf; 27,8 % wiesen den HCV-Genotyp 3 auf; 8,1 % wiesen den HCV-Genotyp 4 auf; 3,4 % wiesen die HCV-Genotypen 5-6 auf; 13,1 % waren ≥ 65 Jahre alt; 56,6 % waren männlich; 6,2 % waren Schwarze; 12,3 % hatten eine Zirrhose; 4,3 % hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,0 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m<sup>2</sup>; 7,7 % hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log<sub>10</sub> IE/ml.</p>					
<b>Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten<sup>a</sup> Studienteilnehmern mit Genotyp 1-, 2-, 4-, 5- und 6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1<sup>b</sup>, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup> und -4)</b>					
	<b>Genotyp 1<sup>2</sup></b>	<b>Genotyp 2</b>	<b>Genotyp 4</b>	<b>Genotyp 5</b>	<b>Genotyp 6</b>
<b>SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose</b>					
8 Wochen	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapse <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andere <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose</b>					
12 Wochen	97,3 % (108/111)	97,2 % (35/36)	100 % (21/21)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VF während der Behandlung	0 % (0/111)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Relapse <sup>c</sup>	0,9 % (1/108)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Andere <sup>d</sup>	1,8 % (2/111)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

a. Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir 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 Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.

b. Schließt insgesamt 142 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion in ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2 ein, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden.

c. 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*).

d. 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 Kombination von Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir 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, aktivkontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf G/P über 12 Wochen oder auf die Kombination von Sofosbuvir 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 Therapiearmen mittels einer 12-wöchigen (nur therapienaive Studienteilnehmer) und einer 16-wöchigen (nur vorbehandelte Studienteilnehmer) Dauer. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

**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 %)		
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>			
VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

b. Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, 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)
<b>Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12</b>		
VF während der Behandlung	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse <sup>a</sup>	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere <sup>b</sup>	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR nach Zirrhosestatus</b>		
Ohne Zirrhose	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

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

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 vorbehandelten (vorbehandelt mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir) Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,5 % (1.252/1.284) insgesamt eine SVR12, während 0,3 % (4/1.284) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (11/1.262) 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

DORA (Teil 1) war eine offene Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht wurde, die über 8 oder 16 Wochen mit Maviret 300 mg/120 mg (drei 100 mg/40 mg Filmtabletten) behandelt wurden. Es wurden 47 Studienteilnehmer in DORA (Teil 1) aufgenommen. Das mediane Alter betrug 14 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 79 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 6 % mit dem HCV-Genotyp 2, 9 % mit dem HCV-Genotyp 3, 6 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 11 % waren Schwarze; 77 % waren HCV-therapienaiv; 23 % waren mit Interferon

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorbehandelt; 4 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

Insgesamt erreichten 100 % (47/47) der Studienteilnehmer eine SVR12. Bei keinem Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Maviret eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Glecaprevir/Pibrentasvir in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis zu 12 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	-
<p>Abkürzungen: zbAM: Zu bewertende Arzneimittel; HCV: Hepatitis-C-Virus</p> <p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung durch das vorliegende Anwendungsgebiet bestand für das zbAM in Deutschland seit dem 26. Juli 2017 eine Zulassung in folgendem Anwendungsgebiet: „Maviret wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“</p> <p>Mit der Zulassungserweiterung enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren), die im vorliegenden Dossier dargestellt werden.</p>	

#### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten</b>  Therapienaive und vorbehandelte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1)	LDV/SOF
	<b>HCV-GT2- oder 3-Patienten</b>  Therapienaive und vorbehandelte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2)	SOF+RBV
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Im Beratungsgespräch am 12. Juli 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-087) legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) fest.

**Genotyp 1, 4, 5 oder 6 (Fragestellung 1)**

Für therapienaive und vorbehandelte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre), ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, die Kombination aus LDV/SOF.

**Genotyp 2 oder 3 (Fragestellung 2)**

Für therapienaive und vorbehandelte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre), ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, die Kombination aus SOF+RBV.

Abbie folgt der Festlegung des G-BA.

### 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)*

Im vorliegenden Anwendungsgebiet für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) gegenüber der ZVT vor. Es wird die beste verfügbare Evidenz dargestellt. Hierfür wurden die Ergebnisse der noch laufenden, nicht randomisierten, klinischen Phase-3-Studie M16-123 (DORA) herangezogen.

In den folgenden Tabellen (Tabelle 1-A und Tabelle 1-B) werden die Ergebnisse zu den beiden Fragestellungen anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR) 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR<sub>12</sub>), gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patient-reported outcome (PRO)-Instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt. Subgruppenergebnisse sind in Modul 4A zu finden.

Tabelle 1-A: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für Mortalität, SVR<sub>12</sub> und UE

Endpunktkategorie Endpunkt	HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6- Patienten (Fragestellung 1)		HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2)		Gesamt	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Mortalität	40	0	7	0	47	0
SVR <sub>12</sub>	40	40 (100)	7	7 (100)	47	47 (100)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>						
Gesamtrate UE <sup>a</sup>	40	34 (85,0)	7	7 (100,0)	47	41 (87,2)
Therapieabbrüche aufgrund UE	40	0 (0,0)	7	0 (0,0)	47	0 (0,0)
UE vom Grad ≥ 3	40	1 (2,5) <sup>b</sup>	7	0 (0,0)	47	1 (2,1) <sup>b</sup>
SUE	40	0 (0,0)	7	0 (0,0)	47	0 (0,0)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6- Patienten (Fragestellung 1)		HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2)		Gesamt	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Hepatische Dekompensation/ hepatisches Versagen	40	0 (0,0)	7	0 (0,0)	47	0 (0,0)
HCC	40	0 (0,0)	7	0 (0,0)	47	0 (0,0)
<p>Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent); GT: Genotyp; HCC: Leberzellkarzinom (hepatocellular carcinoma); N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Bei 9 Patienten (22,5 %) mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und keinem Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion trat ein DAA-bezogenes UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) auf.</p> <p>b: Bei diesem UE vom Grad 3 handelte es sich um eine Depression, wobei der betroffene Patient bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung aufwies.</p>						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL

Endpunkt Zeitpunkt	HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1)				HCV-GT2- oder 3-Patienten (Fragestellung 2)				Gesamt			
	N	Baseline MW <sup>a</sup>	Wert MW	Veränderung MW (SD) <sup>b</sup>	N	Baseline MW <sup>a</sup>	Wert MW	Veränderung MW (SD) <sup>b</sup>	N	Baseline MW <sup>a</sup>	Wert MW	Veränderung MW (SD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtscore</b>												
Baseline	39	-	81,91	-	7	-	82,92	-	46	-	82,07	-
Veränderung bis EOT	37	81,93	83,80	1,87 (8,046)	7	82,92	87,42	4,50 (5,868)	44	82,09	84,38	2,29 (7,743)
Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12	37	81,90	81,58	-0,32 (8,922)	7	82,92	83,70	0,78 (7,364)	44	82,07	81,92	-0,15 (8,625)
<b>Gesamtscore – körperliche Gesundheit</b>												
Baseline	39	-	86,54	-	7	-	85,27	-	46	-	86,35	-
Veränderung bis EOT	37	86,32	87,42	1,10 (9,206)	7	85,27	91,96	6,70 (7,953)	44	86,15	88,14	1,99 (9,169)
Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12	37	86,40	85,30	-1,10 (9,352)	7	85,27	86,61	1,34 (9,859)	44	86,22	85,51	-0,71 (9,360)
<b>Gesamtscore – psychosoziale Gesundheit</b>												
Baseline	39	-	79,44	-	7	-	81,67	-	46	-	79,78	-
Veränderung bis EOT	37	79,59	81,87	2,27 (9,787)	7	81,67	85,00	3,33 (5,853)	44	79,92	82,37	2,44 (9,226)
Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12	37	79,50	79,59	0,09 (11,620)	7	81,67	82,14	0,48 (7,620)	44	79,85	80,00	0,15 (11,008)
Abkürzungen: EOT: Behandlungsende (end of treatment); GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung												
a: In dieser Spalte werden die Baseline-Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolungszeitpunkt verfügten.												
b: Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.												

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alle 47 Patienten (100 %) erreichten eine SVR<sub>12</sub>. Es traten weder Todesfälle, noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) oder solche UE auf, die zum Therapieabbruch führten. UE waren fast ausschließlich von milder oder moderater Intensität. Der Anteil an DAA-bezogenen UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) lag bei 19,1 % in der Gesamtpopulation. Die häufigsten UE, bezogen auf die Gesamtpopulation, waren Nasopharyngitis (25,5 %), Infektion der oberen Atemwege (19,1 %) und Kopfschmerz (17,0 %). (Diese UE wurden vom Prüfarzt als nicht DAA-bezogen eingestuft und entsprachen dem Spektrum erwarteter UE aufgrund saisonaler Einflüsse auf die pädiatrische Patientenpopulation in den Regionen der Studiendurchführung.) Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, gemessen anhand der Änderung der Score-Werte zwischen Baseline und zum Ende der Behandlung bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant. Insgesamt zeigen die Ergebnisse (trotz teils begrenzter Fallzahlen), dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind und insgesamt von einer gleichbleibenden Lebensqualität unter der Therapie mit G/P auszugehen ist.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	Nein
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus 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)*



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Nutzenbewertung von G/P bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren lagen keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und den vom G-BA bestimmten ZVT vor. Ein Zusatznutzen auf Basis direkt vergleichender Studien kann daher nicht belegt werden.

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten deckt G/P den medizinischen Bedarf bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion, indem die Therapie mit G/P – auch in bisher schwer behandelbaren Patienten (z. B. GT3-Patienten oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) – über alle Genotypen hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von RBV benötigt und insgesamt sehr gut verträglich ist. Zudem kann die Mehrheit der Patienten in Deutschland mit G/P unabhängig vom Genotyp eine im Vergleich zu den ZVT deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen erhalten, was insbesondere für jugendliche Patienten eine relevante Verbesserung der Therapie darstellt. Die Notwendigkeit zur Resistenztestung ist bei GLE und PIB nicht gegeben. Eine Behandlung mit G/P stellt einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern dar. Die Ergebnisse der Studie M16-123 (DORA) zeigten bei jugendlichen Patienten:

- Heilungsraten von 100 % unabhängig vom Genotyp
- Keine Verschlechterung der Lebensqualität zu Behandlungsende und darüber hinaus
- Keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Keine UE von speziellem Interesse (hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen oder hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC))
- Niedrige Raten an DAA-bezogenen UE und Grad  $\geq 3$  UE (lediglich ein Patient mit einem UE vom Grad 3)

## 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.

Derzeit sind 7 verschiedene Genotypen und 67 Subtypen klassifiziert. 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 mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV) Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Leber- oder Nierentransplantation, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich dialysepflichtige Patienten) und Patienten mit HCV-Humanes Immundefizienz-Virus (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*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die Population der jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion waren bisher nur zwei interferonfreie Therapieregime zugelassen: LDV/SOF±RBV und SOF+RBV. Beide Therapieoptionen lösten interferonbasierte Regime als bisherige Standardtherapie ab.

Einige der jugendlichen Patientengruppen sind vergleichsweise langen Therapiedauern ausgesetzt (12 bis 24 Wochen) bzw. benötigen in ihrem Therapieregime die Zugabe von RBV. Für einige jugendliche Patientengruppen gibt es zudem nach wie vor keine zugelassenen bzw. nur stark anwendungsbeschränkte Therapieoptionen. Zu diesen Patientengruppen zählen Patienten mit HCV-GT2- oder -3-Infektion und schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatienten und Patienten mit RBV-Unverträglichkeit.

Der hohe therapeutische Bedarf für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen wird daher nicht vollumfänglich gedeckt. Die Therapie mit G/P bietet die folgenden Vorteile und adressiert diesen Bedarf:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich dialysepflichtige Patienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption.
- Hohe Heilungsraten von 100 % (SVR<sub>12</sub>) über alle untersuchten Genotypen in der Zulassungsstudie M16-123 (DORA)
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose)
- 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 jugendlichen Patienten mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue hochwirksame interferon- und ribavirinfreie Therapieoption bei guter Verträglichkeit.

*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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	537 (444–621) <sup>b</sup>

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Diese Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT1-6 (anti-HCV-Antikörper- und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhalten sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose.

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht	537 (444–621) <sup>b</sup>

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Diese Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte, jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C vom GT1-6 (anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhalten sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose.

## 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	G/P 8 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-GT-3-Infektion ohne Zirrhose	29.986,46 €	13.913.717,44 € (11.484.814,18 € - 16.042.756,10 €) <sup>d</sup>
	G/P 12 Wochen	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, therapienaive jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT-3-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (alle HCV-GT) <sup>b,c</sup>	44.979,69 €	2.923.679,85 € (2.428.903,26 € - 3.418.456,44 €) <sup>d</sup>
	G/P 16 Wochen	Vorbehandelte jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3) <sup>b,c</sup>	59.972,92 €	599.729,20 € (479.783,36 € - 659.702,12 €) <sup>d</sup>
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: In leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten GT-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
<p>c: Die Anteile an Patienten nach einer Lebertransplantation werden aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe in der Berechnung der Kosten vernachlässigt.</p> <p>d: Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die GKV sind auf Basis der Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet worden. Für die Spanne wurde das Minimum basierend auf den niedrigsten Kosten und der niedrigsten Patientenzahl berechnet. Das Maximum wurde analog berechnet.</p>			

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
17.437.126,49 € (14.393.500,80 € – 20.120.914,66 €) <sup>a</sup>
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Summe der „Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro“-Spalte aus Tabelle 1-11.</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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
-	-	-	-	-
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
-

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	LDV/SOF 8 Wochen	GT1 ohne Zirrhose <sup>b</sup>	29.986,46 €	10.345.328,7 € (8.546.141,10 € - 11.934.611,08 €)
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	LDV/SOF 12 Wochen	GT1, 4–6 ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose <sup>c</sup>	44.979,69 €	18.981.429,18 € (15.697.911,81 € - 21.905.109,03 €)
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	LDV/SOF 24 Wochen	GT1-, 4–6 mit kompensierter Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose nach Lebertransplantation <sup>d,e</sup>	89.959,38 €	Keine Angabe <sup>f</sup>
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit	SOF+RBV <sup>g</sup> (600 mg/Tag) 12 Wochen	GT2 <sup>h</sup>	44.117,07 €	838.224,33 € (705.873,12 € - 970.575,54 €)

## 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
	chronischer HCV-Infektion				
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	SOF+RBV <sup>g</sup> (600 mg/Tag) 24 Wochen	GT3	88.234,14 €	8.646.945,72 € (7.146.965,34 € - 10.058.691,96 €)
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	SOF+RBV <sup>g</sup> (1.000 mg/Tag) 12 Wochen	GT2 <sup>h</sup>	44.834,03 €	851.846,57 € (7.173.44,48 € - 986.348,66 €)
	Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion	SOF+RBV <sup>g</sup> (1.000 mg/Tag) 24 Wochen	GT3	89.668,06 €	8.787.469,88 € (7.263.112,86 € - 10.222.158,84 €)

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir;

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-GT1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.

c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-GT5 und 6 wurde nicht untersucht.

e: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

f: Da für die Patientenpopulation nach einer Lebertransplantation keine quantifizierbaren Patientenzahlen verfügbar sind, wird auf die Darstellung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

g: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts. Auf Basis des Durchschnittsgewichts eines 12- bzw. eines 17-Jährigen Jugendlichen ergibt sich eine Dosierung von 600 mg/Tag bei 12-Jährigen bzw. 1.000 mg/Tag bei 17-Jährigen.

h: Die Dauer der Therapie ist möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf interferonhaltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.



## 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 Fachinformation [FI]).

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-C und Tabelle 1-D dargestellt.

Tabelle 1-C: 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-D: 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.

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).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.