

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	19
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	21
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Tabellenverzeichnis des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 1-A: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für Mortalität, SVR ₁₂ und UE.....	21
Tabelle 1-B: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL.....	23
Tabelle 1-C: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapienaiven Patienten	36
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	36
Tabelle 1-E: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren.....	37

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-Acting Antiviral Agent)
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICD-10 (-GM)	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision (-German Modification)
IFN	Interferon
ITT	Intention-To-Treat
LDV	Ledipasvir
mITT	Modified Intention-to-Treat
MW	Mittelwert
n.a.	nicht verfügbar (Not Available)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SVR	anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VerfO	Verfahrensordnung
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 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Glecaprevir/Pibrentasvir
Handelsname:	Maviret®
ATC-Code:	J05AP57
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	43168
Pharmazentralnummer (PZN)	16887726
ICD-10-GM-Code	B18.2
Alpha-ID	I29602

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). ^{b, c}	Erstzulassung für Erwachsene: 26. Juli 2017 Erste Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Jugendliche: 13. März 2019 Zweite Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Kinder: 22. Juni 2021	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

b: Die bewertungsrelevante Population für das vorliegende Dossier ist die Population der Kinder ab 3 Jahren. Für jugendliche Patienten (ab 12 Jahren) und Erwachsene erfolgten die Zulassung bzw. die Indikationserweiterung von Glecaprevir/Pibrentasvir sowie die jeweiligen Bewertungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits 2017-2019 (Vorgangsnummern 2017-08-01-D-301 bzw. 2019-04-15-D-441).

c: Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation. Die relevanten Angaben der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 werden im Folgenden aufgeführt:

Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg
Die empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt. Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Beutel und die gewichtsabhängige Dosierung für Kinder. Der Inhalt der Beutel sollte einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT1, 2, 3, 4, 5, 6	8 Wochen	8 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.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht Kind (kg)	Anzahl der Beutel einmal täglich (Glecaprevir + Pibrentasvir)
≥ 12 kg bis < 20 kg	3 Beutel (150 mg + 60 mg)
≥ 20 kg bis < 30 kg	4 Beutel (200 mg + 80 mg)
≥ 30 kg bis < 45 kg	5 Beutel (250 mg + 100 mg)

Für Kinder mit einem Körpergewicht von 45 kg oder mehr sollte die Erwachsenendosis der G/P-Tabletten angewendet werden. Dosierungshinweise sind der Fachinformation zu G/P-Filmtabletten zu entnehmen.

Versäumte Einnahme

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 gemäß dem üblichen Dosierungsschema einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Tritt innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, sollte eine weitere Dosis von G/P eingenommen werden. Tritt nach mehr als 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, so ist eine weitere Dosis von G/P nicht erforderlich.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern unter 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 12 kg sind nicht erwiesen. Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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

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

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 den Studien MAGELLAN-1 und B16-439 wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenem Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine 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.

Arzneimittelwechselwirkungen

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

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Arzneimittel vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Lactose

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

Propylenglycol

Jeder Beutel G/P enthält 4 mg Propylenglycol.

Natrium

G/P enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel. Das heißt, es ist praktisch natriumfrei.

Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tabelle 8 fasst die mit G/P durchgeführten klinischen Studien bei Erwachsenen und Jugendlichen Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 8: Klinische Studien, die mit G/P bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 durchgeführt wurden

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmer ohne Zirrhose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	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 ^b	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 Wochen (nur TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	G/P über 12 Wochen (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	G/P über 8 Wochen (n = 75)
	SURVEYOR-1	G/P über 12 Wochen (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	G/P über 8 Wochen (n = 58)
GT1 – 6	VOYAGE-1 ^f	G/P über 8 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 356) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 6)
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	G/P über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	G/P über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	G/P über 12 Wochen (n = 9)
GT1 – 6	VOYAGE-2 ^f	G/P über 12 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 157) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 3)
GT1 - 6	EXPEDITION-8	G/P über 8 Wochen (n = 343) (nur TN)
Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 3b, 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose		
GT1 – 6	EXPEDITION-4	G/P über 12 Wochen (n = 104)
GT1 – 6	EXPEDITION-5	G/P über 8 Wochen (n = 84) oder 12 Wochen (n = 13) oder 16 Wochen (n = 4)
Mit NS5A-Inhibitor und/oder PI vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	G/P über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
GT1	B16-439	G/P über 12 Wochen (n = 78) oder 16 Wochen (n = 78) oder G/P + RBV über 12 Wochen (n = 21) ^g
HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1 – 6	EXPEDITION-2	G/P über 8 Wochen (n = 137) oder 12 Wochen (n = 16)
Leber- oder Nierentransplantatempfänger		
GT1 – 6	MAGELLAN-2	G/P über 12 Wochen (n = 100)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jugendliche Studienteilnehmer (12 bis < 18 Jahre)		
GT1 – 6	DORA (Teil 1) ^a	G/P über 8 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 3)
Kinder (3 bis < 12 Jahre)		
GT1 – 6	DORA (Teil 2) ^a	G/P über 8 Wochen (n = 78), 12 Wochen (n = 1) oder 16 Wochen (n = 1)

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), PRS-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*)

a. ENDURANCE-1 umfasste 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion. DORA umfasste 2 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion

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).

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).

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).

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).

f. VOYAGE-1 und VOYAGE-2 waren regionale Studien in Asien.

g. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.409 behandelten erwachsenen 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 \geq 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 m²; 7,7 % hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabelle 9: SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten^a erwachsenen Studienteilnehmern mit Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- und -6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1, -2^b, -4 und -8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose					
8 Wochen	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapse ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andere ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose					
8 Wochen	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 Wochen	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relapse ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Andere ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = Virologisches Versagen (virologic failure)

a. Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren: 26 %, 14 %, 24 %, 0 % bzw. 13 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.

b. Schließt insgesamt 154 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 abbrachen, 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 Erwachsene ohne Zirrhose), EXPEDITION-8 (therapienaive Erwachsene mit Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Erwachsene mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Erwachsene) nachgewiesen. ENDURANCE--3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven und Genotyp-3-infizierten 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. EXPEDITION-8 war eine einarmige, offene Studie, in der therapienaive Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose und einer Genotyp-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-Infektion mit G/P über 8 Wochen behandelt wurden. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der die Wirksamkeit von G/P bei vorbehandelten Studienteilnehmern mit einer Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose über 16 Wochen untersucht wurde. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 10: SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten erwachsenen Studienteilnehmern ohne Zirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	G/P über 8 Wochen n = 157	G/P über 12 Wochen n = 233	SOF+DCV über 12 Wochen n = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Behandlungsunterschied -1,2 %; 95 %-Konfidenzintervall (-5,6 % bis 3,1 %)		
	Behandlungsunterschied -0,4 %; 97,5 %-Konfidenzintervall (-5,4 % bis 4,6 %)		
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. 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*).

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 erwachsenen 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 11: SVR12 bei Genotyp 3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose (SURVEYOR-2 Teil 3 und EXPEDITION-8)

	Therapienaiv mit Zirrhose	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	G/P 8 Wochen (n = 63)	G/P 12 Wochen (n = 40)	G/P 16 Wochen (n = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus			
Ohne Zirrhose	n. v.	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. 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*).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,1 % (431/444) eine SVR12 (davon erreichten 97,7 % [335/343] der therapienaiven Studienteilnehmer eine SVR12), während 0,2 % (1/444) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (4/434) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von G/P bei Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 18 Jahren wurden in einer offenen Studie nachgewiesen, die aus zwei Teilen bestand – DORA Teil 1 und Teil 2.

In DORA Teil 1 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P 300 mg/120 mg (drei 100-mg-/40-mg-Filmtabletten) über 8 oder 16 Wochen bei 47 Jugendlichen im Alter von 12 Jahren bis unter 18 Jahren untersucht. 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 und 6 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 11 % waren Schwarze; 77 % waren HCV-therapienaiv; 23 % waren mit Interferon vorbehandelt; 4 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

Insgesamt erreichten in DORA Teil 1 100 % (47/47) der Studienteilnehmer eine SVR12. Bei keinem Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf.

In DORA Teil 2 wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer vom Körpergewicht abhängigen Dosierung von G/P-Granulat über 8, 12 oder 16 Wochen bei 80 Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren untersucht. 18 Studienteilnehmer erhielten die niedrigere Anfangsdosis und 62 Studienteilnehmer die finale empfohlene Dosis. Das mediane Alter betrug 7 Jahre (Bereich: 3 bis 11); 73 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 3 % mit dem HCV-Genotyp 2, 23 % mit dem HCV-Genotyp 3 und 3 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 6 % waren Schwarze; 97,5 % waren HCV-therapienaiv; 2,5 % waren mit Interferon vorbehandelt; 1 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 26 kg (Bereich: 13 bis 44 kg).

In DORA Teil 2 betrug die SVR12-Rate bei den Studienteilnehmern, die die finale empfohlene Dosis erhielten, insgesamt 98,4 % (61/62). Bei keinem der Studienteilnehmer, die die finale empfohlene Dosis einnahmen, trat ein virologisches Versagen auf. Bei einem 9-jährigen Kind mit HCV-Infektion vom GT3b, das die niedrigere Anfangsdosis erhalten hatte, trat ein virologisches Versagen auf. Das Kind hatte in NS5A bei Baseline K30R und V31M und therapiebedingtes Y93H in NS5A beim Relapse; in NS3 gab es keine bei Baseline vorliegenden oder therapiebedingten Substitutionen.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	-
<p>a: Bis zum Zeitpunkt der Zulassungserweiterung durch das vorliegende Anwendungsgebiet bestand für das zbAM in Deutschland seit dem 26.07.2017 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).“ Die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren erfolgte am 13.03.2019. Mit der zweiten Zulassungserweiterung enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg, 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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT1-, 4–6-Infektion (Fragestellung 1)	LDV/SOF
	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion (Fragestellung 2)	SOF+RBV

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

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

Ein erstes Beratungsgespräch fand am 30. April 2020 statt (Beratungsanforderung 2020-B-032), dabei legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) für Patienten ab 3 Jahren mit chronischer Hepatitis C „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) fest.

In Bezug auf eine mögliche Änderung der ZVT empfahl der G-BA, zeitnah eine neue Beratung einzuholen, sobald sich eine neue Sachlage hinsichtlich der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) ergibt.

Im Juni bzw. Juli 2020 erfolgten die Zulassungserweiterungen von Sofosbuvir (SOF) und Ledipasvir (LDV)/SOF auf das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Kindern

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ab 3 Jahren. Des Weiteren hat SOF/Velpatasvir (VEL) im August 2020 die Zulassung für die Indikationserweiterung bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg erhalten. Damit stehen nun auch Kindern ab 3 Jahren direkt antiviral wirksame Substanzen (Direct-Acting Antiviral Agent, DAA) zur Verfügung.

Ein zweites Beratungsgespräch fand daher am 08. April 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-019) statt. Dabei legte der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten ZVT fest:

- Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT1-, 4–6-Infektion: LDV/SOF
- Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion: 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 pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg 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 (SVR₁₂), gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Patient-Reported Outcome (PRO)-Instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und unerwünschte Ereignisse (UE) dargestellt.

Tabelle 1-A: Studienergebnisse der Studie M16-123 (DORA) für Mortalität, SVR₁₂ und UE

Endpunktkategorie Endpunkt	HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1)		HCV-GT2- oder 3-Patienten (Fragestellung 2)	
	N	n (%)	N	n (%)
Mortalität	60	0	20	0
SVR₁₂				
ITT	60	59 (98,3)	20	18 (90,0)
mITT ^a	59	59 (100,0)	19	18 (94,7)
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	60	43 (71,7)	20	14 (70,0)
Therapieabbrüche aufgrund UE	60	1 (1,7)	20	0
UE vom Grad ≥ 3	60	1 (1,7) ^b	20	0
SUE	60	0	20	0

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6- Patienten (Fragestellung 1)		HCV-GT2- oder 3-Patienten (Fragestellung 2)	
	N	n (%)	N	n (%)
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				
Hepatische Dekompensation/ hepatisches Versagen	60	0	20	0
HCC	60	0	20	0
<p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention-To-Treat; mITT: Modified Intention-To-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR₁₂: Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse war eine Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt SVR₁₂ geplant, in der Patienten, die die SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichten, von der Analyse ausgeschlossen worden sind (mITT-Population).</p> <p>b: Bei diesem Ereignis handelte es sich um das PT erythematöser Hautausschlag vom Grad 3.</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)			
	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Veränderung MW (SD)	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Veränderung MW (SD)
Overall								
Baseline	59	-	75,30	-	20	-	87,40	-
Veränderung bis EOT	48	75,78	75,31	-0,47 (28,479)	17	87,91	90,73	2,82 (7,497)
Veränderung bis Ende Nachbeobachtung	53	76,38	75,26	-1,12 (23,249)	17	88,13	79,47	-8,66 (22,657)
<p>Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; HCV: Hepatitis C Virus; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung</p> <p>a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.</p>								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine SVR₁₂ erreichten 98,3 % der Patienten mit Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, bei Patienten mit Hepatitis C Virus (HCV)-Genotyp-2- oder 3-Infektion waren es 90,0 %. In der Sensitivitätsanalyse mittels modified Intention-To-Treat (mITT) waren es 100 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 94,7 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion. Es traten weder Todesfälle noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC) traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf. Der Anteil an DAA-bezogenen unerwünschten Ereignissen (UE) nach Einschätzung des Prüfarztes lag bei 30,0 % bzw. 25,0 %. Als häufigste UEs wurden Erbrechen und Kopfschmerzen berichtet, diese traten bei 13,3 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und bei 15,0 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion auf. Lediglich bei einem Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion trat ein UE vom Grad 3 auf. Ein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte über den PedsQL Fragebogen. Die Lebensqualität der Patienten blieb über alle Genotypen, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Ende der Behandlung und Ende der Nachbeobachtungszeit weitgehend konstant. Dieses Ergebnis zeigt, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Nutzenbewertung von G/P bei Kindern ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) lagen keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und der ZVT vor. Ein Zusatznutzen auf Basis direkt vergleichender Studien kann daher nicht abgeleitet werden.

Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch aufgrund der klinischen Relevanz für die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie M16-123 (DORA) dargestellt. In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten deckt G/P den medizinischen Bedarf bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-Infektion, indem die Therapie mit G/P – auch in bisher schwer behandelbaren Patienten (z. B. Genotyp-3-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 Gegensatz zur ZVT deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen erhalten, was insbesondere für pädiatrische Patienten eine relevante Verbesserung der Therapie darstellt. Eine Behandlung mit G/P stellt einen optimierten und gut verträglichen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme dar und bietet folgende Vorteile für pädiatrische Patienten:

- Eine pangenotypische DAA-Therapie mit Interferon (IFN)- und RBV-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten mit Genotyp-1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Patienten¹ mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose)
- Gute Verträglichkeit der Behandlung
- Sehr hohe Heilungsraten bei schwer behandelbaren Patientengruppen – Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten oder mit Genotyp-3-Infektionen
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat

G/P bietet demnach pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. Die kürzere Behandlungsdauer von 8 Wochen und die orale Darreichungsform

¹ Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als Granulat stellen einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil für diese Patientengruppe dar. Für Kinder mit chronischer Hepatitis C erweist sich G/P daher als eine relevante, neue Therapieoption.

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) Kinder ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Leber- oder Nierentransplantation, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) 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 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 pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit chronischer HCV-Infektion sind seit 2020 zwei interferonfreie Therapieregime zugelassen: LDV/SOF±RBV und SOF+RBV. Beide Therapieoptionen lösten interferonbasierte Regime als bisherige Standardtherapie ab. Für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg wurde außerdem SOF/VEL zugelassen.

Damit stehen drei Therapieoptionen zur Verfügung, wobei LDV/SOF±RBV und SOF+RBV nicht für alle Patienten RBV-frei sind. LDV/SOF und SOF+RBV sind darüber hinaus bei Kindern keine pangenotypisch zugelassenen Therapieoptionen.

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

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

- Eine pangenotypische DAA-Therapie mit IFN- und RBV-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten mit Genotyp-1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Patienten² mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose)
- Gute Verträglichkeit der Behandlung

² Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Sehr hohe Heilungsraten bei schwer behandelbaren Patientengruppen – Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten oder mit Genotyp-3-Infektionen
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat

G/P bietet demnach pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. G/P weist zudem auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit Genotyp-3-Infektion oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten, sehr gute Heilungsraten auf. Für Kinder mit chronischer Hepatitis C stellt G/P daher eine relevante, neue Therapieoption dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	192 (146 – 238) ^b
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C Virus</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Zahlen (Anzahl der Patienten inklusive Angabe der Unsicherheit) beziehen sich auf diagnostizierte, pädiatrische Patienten (3 bis < 12 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. Die Zulassung umfasst nur Kinder mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen.</p> <p>Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht	192 (146 - 238) ^b

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Diese Zahlen (Anzahl der Patienten inklusive Angabe der Unsicherheit) beziehen sich auf diagnostizierte, pädiatrische Patienten (3 bis < 12 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. Die Zulassung umfasst nur Kinder mit einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg. Da das Körpergewicht bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt wurde, kann es zu einer Überschätzung kommen.
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	G/P 8 Wochen	Therapienaive Kinder ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte Kinder ^b ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion ohne Zirrhose	n.a. ^c
		≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^c
		≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^c
		≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^c
	G/P 12 Wochen	Vorbehandelte Kinder ^b ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT1, 2, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT1, 2, 4–6 ^d)	n.a. ^c
		≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^c
		≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^c
		≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
	G/P 16 Wochen	Vorbehandelte Kinder ^b ab 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, leber- oder nierentransplantierte Patienten (HCV-GT3 ^e)	n.a. ^c
		≥ 12 – < 20 kg	n.a. ^c
		≥ 20 – < 30 kg	n.a. ^c
		≥ 30 – < 45 kg	n.a. ^c
<p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; n.a.: nicht verfügbar</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV.</p> <p>c: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist die Granulat-Formulierung von G/P noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind hier daher noch nicht abbildbar.</p> <p>d: In leber- oder nierentransplantierten, therapienaiven oder vorbehandelten GT1, 2, 4–6-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ist eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine Therapiedauer von 12 Wochen ist für therapienaive GT3-Patienten empfohlen.</p> <p>e: In leber- oder nierentransplantierten, vorbehandelten GT-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-Infektion	LDV/SOF 8 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose ^b	29.986,58 €– 59.973,16 €	
			< 17 kg	29.986,58 €	
			17 – < 35 kg	29.986,58 €	
			≥ 35 kg	59.973,16 €	
		LDV/SOF 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose ^c Lebertransplantierte Patienten ohne Zirrhose ^d	44.979,87 €– 89.959,74€	
			< 17 kg	44.979,87 €	
			17 – < 35 kg	44.979,87 €	
			≥ 35 kg	89.959,74 €	
		LDV/SOF+RBV ^e 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose Lebertransplantierte Patienten ohne		45.816,73 €– 91.972,08 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
			Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	
			< 17 kg	45.816,73 €– 45.995,73 €
			17 – < 35 kg	45.816,73 €– 46.618,53 €
			≥ 35 kg	91.419,40 €– 91.972,08 €
		LDV/SOF 24 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT1, 4–6-Infektion mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantierte Patienten mit Zirrhose ^f , Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus ^f	89.959,74 €– 179.919,48 €
			< 17 kg	89.959,74 €
			17 – < 35 kg	89.959,74 €
			≥ 35 kg	179.919,48 €
		SOF+RBV ^e 12 Wochen	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-GT2-Infektion ^g	43.878,67 €– 88.095,96€
			< 17 kg	43.878,67 €– 44.057,67 €
			17 – < 35 kg	43.878,67 €– 44.680,47 €
			≥ 35 kg	87.543,28 €– 88.095,96 €
		SOF+RBV	Kinder ab 3 Jahren mit chronischer HCV-	87.543,28 €– 175.798,86 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		24 Wochen	GT3-Infektion	
			< 17 kg	87.543,28 €– 87.722,28
			17 – < 35 kg	87.543,28 €– 89.092,44 €
			≥ 35 kg	174.997,06 €– 175.798,86 €
<p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.</p> <p>e: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung zu Ribavirin auf der Grundlage des Körpergewichts.</p> <p>f: 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.</p> <p>g: 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-Interferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>				

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 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-E zeigt die Anzahl der Beutel und die gewichtsabhängige Dosierung für Kinder. Der Inhalt der Beutel wird einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen.

Tabelle 1-C: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT1, 2, 3, 4, 5, 6	8 Wochen	8 Wochen

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
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 der Fachinformation (FI).

Tabelle 1-E: Empfohlene Dosierung für Kinder von 3 bis unter 12 Jahren

Körpergewicht Kind (kg)	Anzahl der Beutel einmal täglich (G+P)
≥ 12 kg bis < 20 kg	3 Beutel (150 mg + 60 mg)
≥ 20 kg bis < 30 kg	4 Beutel (200 mg + 80 mg)
≥ 30 kg bis < 45 kg	5 Beutel (250 mg + 100 mg)

Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tablettenformulierung verwenden. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich.

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).

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.

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.