

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simeprevir (Olysio®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.05.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für Simeprevir* gegenüber Dual-Therapie ..	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse von Simeprevir* gegenüber Telaprevir*	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11 Endpunkte mit Zusatznutzen von Simeprevir vs. Dual-Therapie.....	19
Tabelle 1-12 Endpunkte mit Zusatznutzen von Simeprevir vs. Triple-Therapie	21
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der (Konzentrations-Zeit-) Kurve (Area under the Curve)
CHC	chronische Hepatitis C
DAA	Direkt wirkendes antivirales Agens (Direct-acting Antiviral Agent)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitor
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
SVR12	Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

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

Name:	Dr. Jochen Fleischmann
Position:	Head Health Economics & Market Access
Adresse:	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	02137 955 287
Fax:	02137 955 931
E-Mail:	jfleisch@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B 2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Simeprevir
Handelsname:	Olysio [®]
ATC-Code:	J05AE14

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)

Simeprevir ist ein oral verfügbarer und direkt wirkender antiviraler Wirkstoff (direkt wirkendes antivirales Agens, DAA). Als makrozyklische, niedermolekulare Verbindung wirkt Simeprevir als spezifischer Inhibitor der NS3-4A-Protease des Hepatitis C-Virus (HCV) und hemmt dadurch die Virusvermehrung. Simeprevir wirkt synergistisch zu Interferon alfa und DAA anderer Wirkstoffklassen (z. B. Inhibitoren der viralen Polymerase oder des NS5A-Komplexes) und additiv zu Ribavirin.

Interferone sind multifunktionale Proteine, die zur antiviralen Abwehr, der Regulation des Zellwachstums und der Aktivierung des Immunsystems sekretiert werden. Der wichtigste antivirale Effekt ist die Hemmung der viralen Proteinsynthese. Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt.

Ribavirin ist ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das *in vitro* Aktivität über intrazelluläre Phosphorylierung gegenüber einigen Desoxyribonukleinsäure (DNA)- und Ribonukleinsäure (RNA)-Viren aufweist. Der genaue Wirkmechanismus der Kombination von Ribavirin mit Interferon alfa ist nicht bekannt.

Polymeraseinhibitoren für die Therapie der Hepatitis C wurden erstmals mit Sofosbuvir zugelassen. Sofosbuvir ist für alle HCV-Genotypen in Kombination mit Peginterferon alfa mit oder ohne Ribavirin zugelassen.

Proteaseinhibitoren (PI) in der Therapie der chronischen Hepatitis C wurden erstmals mit den NS3-NS4A-Inhibitoren Telaprevir und Boceprevir zugelassen, die als Triple-Therapie in Kombination mit Peginterferon/Ribavirin eingesetzt werden. Beide PI sind nur zur Behandlung der Genotyp 1-Infektion zugelassen.

Simeprevir weist gegenüber den PI der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf. Boceprevir und Telaprevir sind lineare Moleküle, die kovalent an ihre Zielstruktur binden. Die neueren PI wie Simeprevir binden dagegen reversibel. Da sie nicht die chemische Reaktivität besitzen müssen, um ihre Zielstruktur kovalent anzugreifen, zeigen sie eine insgesamt bessere Verträglichkeit. Die einmal tägliche Dosierung von Simeprevir bedeutet ein deutlich vereinfachtes Dosierungsschema (Boceprevir 3x4 Hartkapseln, Telaprevir 2x3 Tabletten täglich) und eine geringere Anfälligkeit gegen Schwankungen der effektiven Wirkspiegel.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1)*	14.05.2014	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. *Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von Olysio®		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	<p>In Kombination mit anderen Arzneimitteln^c zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit Genotyp 1-Infektion (Therapienaive und therapieerfahrene Patienten) ▪ mit Genotyp 1-Infektion und Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion^d oder mit Genotyp 4-Infektion (Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten) ▪ bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist 	<p>Pegyliertes Interferon alfa (Peginterferon alfa 2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin (Dual-Therapie) oder die Kombinationsbehandlung aus einem anderen Proteaseinhibitor (Telaprevir, Boceprevir) mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Triple-Therapie)</p> <p>Peginterferon (alfa 2a oder 2b) in Kombination mit Ribavirin (Dual-Therapie)</p> <p>keine zweckmäßige Vergleichstherapie</p>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die angegebenen Vergleichstherapien wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vom 18.07.2013 (2013-B-032), der Ergänzung dazu vom 07.01.2014 sowie in einem zweiten Beratungsgespräch (2014-B-018) festgelegt.

c: Kombinationstherapien entsprechend Fachinformation sind die Triple-Therapie aus Simeprevir mit Peginterferon alfa+Ribavirin sowie Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir +/- Ribavirin (interferonfreie Therapieoption). Eine Monotherapie mit Simeprevir ist nicht zugelassen.

d: Patienten mit HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion wird im Folgenden für Patienten mit HIV 1 (humanes Immundefizienz-Virus Typ 1)-Koinfektion synonym verwendet

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

Therapienaive Patienten und Relapser mit Genotyp 1-Infektion

Janssen-Cilag GmbH stimmt dem Vorschlag des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Simeprevir für therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relapse die Dual-Therapie (Peginterferon alfa+Ribavirin) ist.

Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion

Für die Gruppe der Non-Responder wählt Janssen-Cilag GmbH als zVT die Kombinationsbehandlung aus einem anderen PI (Telaprevir, Boceprevir) mit Peginterferon alfa+Ribavirin. Nach einem fehlenden virologischen Ansprechen auf eine Dual-Therapie sind die dauerhaften Ansprechraten bei Re-Therapie sehr niedrig, weshalb eine erneute Dual-Therapie bei Non-Respondern nicht angemessen ist. Mit der 2011 erfolgten Zulassung der PI im Rahmen einer Triple-Therapie steht Non-Respondern eine neue Therapieoption für eine erfolgreichere Behandlung zur Verfügung. Diese Patienten sollten daher eine Re-Therapie mit einem PI-basierten Regime erhalten.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten (Genotyp 1) mit HIV-Koinfektion

Janssen-Cilag GmbH folgt dem Vorschlag des G-BA, dass für diese Patienten die Dual-Therapie aus Peginterferon alfa+Ribavirin als zVT anzusehen ist.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Janssen-Cilag GmbH folgt dem Vorschlag des G-BA, dass für diese Patienten die Dual-Therapie aus Peginterferon alfa+Ribavirin als zVT anzusehen ist.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten, für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet oder nicht verträglich ist

Janssen-Cilag GmbH folgt dem Vorschlag des G-BA, dass für diese Patientenpopulation nicht die Notwendigkeit besteht, eine zVT festzulegen. Der Nutzen und Zusatznutzen von Simeprevir in dieser Population wird daher ergänzend zur eigentlichen Zusatznutzenbewertung dargestellt.

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)

Therapienaive Patienten und Relapser mit Genotyp 1-Infektion

Die folgende Tabelle 1-8 stellt die Ergebnisse dar, die sich zugunsten von Simeprevir ergeben haben. Lediglich hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigten sich konstant über alle Wirksamkeits-Endpunkte hinweg fazitrelevante Effektmodifikationen, die in der folgenden Tabelle 1-8 mit dargestellt werden.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für Simeprevir* gegenüber Dual-Therapie

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
Therapienaive Patienten¹	
SVR12 Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	OR: 3,60 [2,52;5,16]; p<0,0001; 26% ^c OR: 4,46 [2,39;8,32]; p<0,0001; 30% ^c OR: 1,35 [0,66;2,74]; p=0,41
SVR24 Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	OR: 3,67 [2,69;5,01]; p<0,0001; 27% ^c OR: 4,46 [2,34;8,50]; p<0,0001; 30% ^c OR: 1,35 [0,67;2,73]; p=0,41

¹ Die Ergebnisse basieren auf einer Meta-Analyse der direkt-vergleichenden Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 (RCT). Für die behandlungsbedingte Symptomatik der Depression und für die Lebensqualität (EQ-5D und WPAI) konnte die Meta-Analyse nur mit den Studien QUEST-1 und QUEST-2 durchgeführt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
Behandlungsbedingte Symptomatik ²	
Fatigue Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	MWD: -24,12 [-33,47;-14,77]; p<0,0001 MWD: -26,80 [-37,00;-16,60]; p<0,0001 MWD: -6,81 [-31,53;17,90]; p=0,59
Depression Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	MWD: -56,05 [-108,84;-3,27]; p=0,04 MWD: -81,34 [-139,24;-23,44]; p=0,006 MWD: 71,94 [-57,54;201,41]; p=0,28
Lebensqualität ³	
EQ-5D (VAS)	MWD: 214,48 [108,16;320,79]; p<0,0001
EQ-5D	MWD: 1,71 [0,40;3,02]; p=0,01
WPAI	MWD: -318,52 [-490,27;-146,77]; p=0,0003
Nebenwirkungen ⁴	
Gesamtrate UE	OR: 0,98 [0,49;1,96]; p= 0,95 OR: 0,94 [0,40; 2,20]; p=0,89
SUE	OR: 0,76 [0,36;1,62]; p= 0,48 OR: 0,63 [0,36;1,09]; p= 0,10
Studienabbrüche	OR: 0,59 [0,31;1,10]; p= 0,10 OR: 0,46 [0,26;0,81]; p= 0,007; -4%
Anämie	OR: 1,15 [0,79;1,69]; p= 0,46 OR: 0,84 [0,61;1,16]; p= 0,29
Psychische Störungen	OR: 1,03 [0,79;1,36]; p= 0,81 OR: 0,87 [0,66;1,13]; p= 0,30
Infektionen	OR: 1,07 [0,67;1,71]; p= 0,77 OR: 0,74 [0,56;0,99]; p= 0,04; -6%
Bilirubin	OR: 3,10 [1,44;6,67]; p= 0,004; 6% OR: 2,74 [1,31;5,74]; p= 0,007; 7%
Kutane Reaktionen	OR: 1,15 [0,79;1,69]; p= 0,46 OR: 1,20 [0,89;1,62]; p= 0,24

² Angaben für die Fläche unter der (Konzentrations-Zeit-) Kurve (Area under the Curve, AUC) über den gesamten Studienverlauf

³ Angaben für die area under the curve (AUC) über den gesamten Studienverlauf

⁴ Angaben jeweils nach 12 Wochen und über die gesamte Behandlungsphase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
Relapser mit Genotyp 1 Infektion⁵	
SVR12 Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	OR: 6,76 [4,25;10,74]; p<0,0001; 44% OR: 8,36 [4,99;14,02]; p<0,0001; 46% OR: 2,19 [0,67;7,17]; p=0,1965
SVR24 Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	OR: 6,66 [4,20;10,57]; p<0,0001; 44% OR: 8,08 [4,85;13,46]; p<0,0001; 46% OR: 2,19 [0,67;7,17]; p=0,1965
Behandlungsbedingte Symptomatik⁶	
Fatigue	MWD: -29,4 [-43,8;-15,1]; p<0,0001
Depression	MWD: -98,3[-165,7;-30,9]; p=0,004
Lebensqualität⁷	
EQ-5D (VAS) Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	MWD: 352,0 [193,4;510,6]; p<0,001 MWD: 404,3 [235,5;573,1]; p<0,001 MWD: -100,1 [-569,0;368,9]; p=0,6776
EQ-5D Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	MWD: 2,6 [0,7;4,4]; p=0,006 MWD: 2,9 [1,0;4,8]; p=0,0040 MWD: 0,2 [-6,3;6,7]; p=0,9519
WPAI Ohne Q80K ^b Mit Q80K ^b	MWD: -677,4 [-915,9;-439,0]; p<0,001 MWD: -752,7 [-1005,2;-500,1]; p<0,0001 MWD: -15,0 [-757,9;728,0]; p=0,9684
Nebenwirkungen⁸	
Gesamtrate	OR: 2,27 [0,90;5,72]; p=0,0832 OR: 2,35 [0,77;7,14]; p= 0,1314
SUE	OR: 0,51 [0,10;2,54]; p=0,4079 OR: 0,63 [0,28;1,43]; p= 0,2708
Studienabbrüche	OR: 0,76 [0,13;4,63]; p=0,7703 OR: 0,43 [0,14;1,29]; p=0,1314
Anämie	OR: 1,81 [0,80;4,10]; p= 0,1551 OR: 0,83 [0,47;1,44]; p=0,4995
Psychische Störungen	OR: 0,92 [0,60;1,43]; p= 0,7220 OR: 0,81 [0,53;1,24]; p=0,3366
Infektionen	OR: 1,78 [0,92;3,44]; p= 0,0877 OR: 1,19 [0,73;1,93]; p= 0,4869

⁵ Die Ergebnisse basieren auf einem direkten Vergleich anhand der Studie PROMISE (RCT)

⁶ Angaben für die area under the curve (AUC) über den gesamten Behandlungszeitraum

⁷ Angaben für die area under the curve (AUC) über den gesamten Behandlungszeitraum

⁸ Angaben jeweils nach 12 Wochen und über die gesamte Behandlungsphase

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
<i>Bilirubin</i>	<i>OR: 2,65 [0,75;9,33]; p= 0,1284</i> <i>OR: 2,84 [0,81;9,93]; p= 0,1019</i>
<i>Kutane Reaktionen</i>	<i>OR: 1,36 [0,76;2,42]; p= 0,2988</i> <i>OR: 1,03 [0,63;1,70]; p= 0,9075</i>

* In Kombination mit Peginterferon alfa+Ribavirin

^a Angabe der absoluten Differenz für dichotome Variablen und nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (Simeprevir - Placebo)

^b Subgruppe der Patienten ohne bzw. mit Q80K

^c Werte ergeben sich anhand der Daten aus Modul 4A

Tabelle 1-8 zeigt, dass die Behandlung mit Simeprevir mehrere entscheidende Vorteile für die Patienten aufweist. Alle statistisch signifikanten Unterschiede zeigen zugunsten von Simeprevir. Negative Effekte zeigten sich lediglich für die Bilirubinwerte bei therapie-naiven Patienten, wobei es sich um einen vorübergehenden Effekt handelt und keine Folgen für den Patienten hatte.

Von großer Bedeutung ist auch, dass die Mehrheit der mit Simeprevir behandelten Patienten die Therapiedauer auf 24 Wochen verkürzen konnten, was für diese Patienten eine Senkung der durch die Behandlung ausgelöste Belastung bedeutet. Trotz der kürzeren Therapiedauer zeigt Simeprevir eine hohe Wirksamkeit. In den einzelnen Studien (PILLAR, Quest-1 bzw. QUEST-2) konnten 88,3%, 84,8% bzw. 91,4% der therapie-naiven Patienten die Therapiedauer verkürzen. Davon erreichten 89,7%, 90,6% bzw. 86,0% ein anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR). Auch 92,7% der Relapser konnten die Therapiedauer verkürzen, davon erreichten 83,0% eine SVR12.

Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion

Die Ergebnisse basieren auf einem direkten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studie ATTAIN. Die folgende Tabelle 1-9 stellt die statistisch signifikanten Ergebnisse dar, die sich zugunsten von Simeprevir ergeben haben. Es zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen durch die betrachteten Subgruppen.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse von Simeprevir* gegenüber Telaprevir*

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
<i>SVR12</i>	<i>OR: 0,96 [0,72;1,27]; p= 0,7551</i>
<i>SVR24</i>	<i>Finale Daten liegen noch nicht vor</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Schätzer [95%-KI]; p-Wert; Absolute Differenz ^a
Behandlungsbedingte Symptomatik ⁹	
<i>Fatigue</i>	MWD: -8,8 [-20,7;3,1]; p= 0,146
<i>Depressionen</i>	MWD: -33,7 [-90,0;22,5]; p=0,2411
Lebensqualität ¹⁰	
EQ-5D (VAS)	MWD: 141,1 [13,5;268,7]; p= 0,03
EQ-5D	MWD: 0,7 [-0,8;2,2]; p= 0,3582
WPAI	MWD: -122,6 [-306,0;60,9]; p=0,19
Nebenwirkungen ¹¹	
Gesamtrate UE	OR: 0,38 [0,20;0,74]; p= 0,0041; -5% OR: 0,28 [0,11;0,72]; p= 0,0077; -4%
SUE	OR: 0,23 [0,10;0,50]; p= 0,0002; -6% OR: 0,38 [0,22;0,63]; p= 0,0002; -8%
Studienabbrüche	OR: 0,29 [0,15;0,56]; p= 0,0002; -7% OR: 0,38 [0,22;0,66]; p= 0,0006; -7%
Anämie	OR: 0,26 [0,18;0,37]; p<0,0001; -24% OR: 0,48 [0,36;0,66]; p<0,0001; -16%
<i>Psychische Störungen</i>	OR: 0,97 [0,70;1,33]; p= 0,8289 OR: 0,96 [0,72;1,30]; p= 0,8073
<i>Infektionen</i>	OR: 0,85 [0,57;1,26]; p= 0,4124 OR: 0,81 [0,60;1,11]; p= 0,1935
<i>Bilirubinwerte</i>	OR: 1,09 [0,64;1,87]; p= 0,7451 OR: 0,98 [0,58;1,65]; p= 0,9361
<i>Kutane Reaktionen</i>	OR: 0,61 [0,44;0,84]; p= 0,0026; -10% OR: 0,63 [0,46;0,86]; p= 0,0040; -10%

* In Kombination mit Peginterferon alfa+Ribavirin

^a Angabe der absoluten Differenz bei dichotomen Variablen und nur bei statistisch signifikanten Ergebnissen (Simeprevir - Telaprevir)

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Simeprevir ebenso wirksam ist (gemessen in SVR24) wie die Behandlung mit Telaprevir. Unter Simeprevir zeigt sich jedoch ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil. Die geringere Belastung durch therapiebedingte Morbidität trägt vermutlich auch zu der verbesserten Lebensqualität bei. Für keinen Endpunkt ergab sich ein Nachteil für Simeprevir.

⁹ Angaben für die area under the curve (AUC) über den gesamten Behandlungszeitraum

¹⁰ Angaben für die area under the curve (AUC) über den gesamten Behandlungszeitraum

¹¹ Angaben jeweils nach 12 Wochen und über die gesamte Behandlungsphase

Therapienaive und –erfahrene Patienten (Genotyp 1) mit HIV-Koinfektion

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen basieren auf einer einarmigen Studie (TMC435-TiDP16-C212), welcher Literaturdaten einer orientierenden Literaturrecherche gegenübergestellt werden.

79,2% der therapienaiven Patienten erreichten unter -Behandlung mit Simeprevir, Peginterferon alfa+ Ribavirin eine SVR 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12). Alle erreichten auch eine SVR24. Relapser, Partielle- bzw. Null-Responder erreichten mit 86,7% / 70,0% bzw. 57,1% ebenfalls sehr hohe SVR12-Raten. Die SVR24-Raten waren mit Ausnahme der Null-Responder (53,6%) identisch. Für die zVT (Dual-Therapie) ergaben sich aus der Literatur SVR-Raten von lediglich 19-23% für therapienaive Patienten und 23,4-42,6% für therapieerfahrene Patienten.

Hinsichtlich der Studienabbrüche (4,7%) und schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse (SUE) (5,7% [12 Wochen] bzw. 10,4% [gesamt]) zeigte sich für die Gesamtpopulation unter Simeprevir ein deutlich verringertes Auftreten gegenüber der Dual-Therapie (Abbrüche: 12-13,8% / SUE: 16-17%). Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) und für die UE von besonderem Interesse¹² zeigte sich keine Über- oder Unterlegenheit.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten zeigt sich ein entscheidender Vorteil von Simeprevir.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen basieren auf einer einarmigen Studie (RESTORE), welcher Literaturdaten einer orientierenden Literaturrecherche gegenübergestellt werden.

Von den therapienaiven Patienten erreichten 82,9% unter Behandlung mit Simeprevir, Peginterferon alfa+Ribavirin eine SVR12¹³. Von den vorbehandelten waren es 86,4%, 60% bzw. 40% (Relapser, Partial-Responder bzw. Null-Responder). Für die zVT (Dual-Therapie) ergaben sich aus der Literatur SVR-Raten von 49-68% für therapienaive Patienten und lediglich 5% für therapieerfahrene Patienten.

Hinsichtlich des Auftretens von UEs können keine Aussagen zur Unter- oder Überlegenheit von Simeprevir gemacht werden. Der entscheidende Vorteil von Simeprevir zeigt sich auch hier anhand der deutlich höheren Heilungsraten.

¹² Für UE von besonderem Interesse standen aus der Literatur nur teilweise entsprechende Vergleichszahlen zur Verfügung

¹³ Die Ergebnisse für den SVR24 liegen noch nicht vor, da die Studie noch laufend ist

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten, für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet oder nicht verträglich ist

Die Ergebnisse, die hier ergänzend zur Zusatznutzenbewertung dargestellt werden, basieren auf der randomisierten, offenen Studie COSMOS, die die Kombination von Simeprevir (12 oder 24-wöchige Gabe) und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin in jeweils 2 Kohorten¹⁴ betrachtet. SVR24 bei Kohorte 2 lag noch nicht vor, da die Studie noch laufend ist. Die SVR12-Raten lagen bei 79,2 – 96,3% für Kohorte 1 und 92,6 – 100% für Kohorte 2 (abhängig von Behandlungsdauer und Ribavirin-Gabe). Alle Patienten, die in Kohorte 1 eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24.

UE traten insgesamt bei 87,4% der Patienten auf. SUE und Studienabbrüche traten bei 4 (2,4%) Patienten auf. Keine der SUE bzw. Abbrüche betraf Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung erhielten.

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten	ja
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

¹⁴ Kohorte 1: Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose (F0-F2). Kohorte 2: Null-Responder und therapienaive Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (F3-F4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Therapienaive Patienten und Relapser mit Genotyp 1-Infektion

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf direkten Vergleichen, d. h. Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität).

Tabelle 1-11 Endpunkte mit Zusatznutzen von Simeprevir vs. Dual-Therapie

Endpunkt	Population	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
SVR	Therapienaive ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich, Beleg
	Relapser ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich, Hinweis
Behandlungsbedingte Symptomatik	Therapienaive ohne Q80K-Polymorphismus	gering, Beleg
	Relapser mit/ohne Q80K-Polymorphismus	gering, Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapienaive mit/ohne Q80K-Polymorphismus	gering, Beleg
	Relapser ohne Q80K-Polymorphismus	gering, Hinweis
UE	Therapienaive Patienten mit/ohne Q80K-Polymorphismus	beträchtlich, Beleg

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Simeprevir für Patienten mit Genotyp 1-Infektion den hohen therapeutischen Bedarf an einer neuen, wirksamen und sicheren Behandlung deckt. Durch den virusspezifischen Wirkmechanismus von Simeprevir kann ein schneller Wirkeintritt und damit ein rasches virologisches Ansprechen auf die Behandlung erreicht werden. Gegenüber der Dual-Therapie zeigt die Behandlung mit Simeprevir entscheidende Vorteile für die Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden.

Für **therapienaive Patienten** unabhängig vom Q80K-Polymorphismus zeigte sich

- eine über den Gesamtverlauf der Studie hinweg bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes, gemessen anhand des EQ-5D und EQ-5D (VAS) (**Beleg für einen geringen Zusatznutzen**).
- eine bezüglich der Studienabbrüche gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Über die gesamte Behandlungsdauer zeigte sich für die Gesamtpopulation der therapienaiven Patienten eine geringere Rate an Abbrüchen aufgrund eines UE im Vergleich zur Dual-Therapie. In der Studie PILLAR brachen über die gesamte Behandlungsdauer 5,2% der Patienten unter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Simeprevir-Behandlung aufgrund eines UE ab (Placebo: 5,2%). In der Studie QUEST-1 lag der Anteil der Studienabbrüche aufgrund eines UE bei 4,5% (Placebo: 10,0%), in der Studie QUEST-2 bei 3,1% im Simeprevir-Arm (Placebo: 8,2%) (**Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**).

Ferner zeigte die Behandlung mit Simeprevir zusätzlich zur Dual-Therapie für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus

- eine deutliche Steigerung der SVR-Raten in allen Studien mit therapienaiven Patienten. In der Studie PILLAR erreichten 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (Placebo: 65,2%), in den Studien QUEST-1 und QUEST-2 jeweils 87,6% bzw. 82,1% (Placebo: 48,5 bzw. 49,1%). Eine SVR24 erreichten in der Studie PILLAR 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 65,2%), in den Studien QUEST-1 und QUEST-2 jeweils 87,6,5% bzw. 81,7% (Placebo: 47,5% bzw. 49,1,0%). Die Rate des langanhaltenden virologischen Ansprechens stellt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Insbesondere aufgrund der hohen Heilungsrate und der Möglichkeit, die nebenwirkungsreiche Dual-Therapie in den meisten Fällen (>85%) zu verkürzen, ergibt sich daher ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.
- eine signifikante Verbesserung des Erschöpfungszustandes und eine signifikant verringerte Depressionsbelastung (**Beleg für einen geringen Zusatznutzen**).

In der Gesamtschau über alle Endpunkte hinweg kann für **therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Für **Patienten mit Q80K-Polymorphismus** ergibt sich in der Gesamtschau über alle Endpunkte ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für **Relapse-Patienten** zeigte sich unabhängig vom Q80K-Polymorphismus bei der Behandlung mit Simeprevir zusätzlich zur Dual-Therapie

- eine signifikante Verbesserung des Erschöpfungszustandes und eine signifikant verringerte Depressionsbelastung (**Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**).

Für Relapse-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigten sich zudem

- hohe Heilungsraten. Eine SVR12 erreichten 83,2% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 37,2%), eine SVR24 81,0% (Placebo: 34,5%) (**Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine über den Gesamtverlauf der Studie hinweg bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes, gemessen anhand des WPAI, EQ-5D und EQ-5D (VAS) (**Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**).

Für **Relapse-Patienten ohne Q80K-Polymorphismus** ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für **Relapse-Patienten mit Q80K-Polymorphismus** ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Relapse durch erneute Dual-Therapie eine SVR zu erreichen, ist sehr gering. Eine Triple-Therapie mit Simeprevir stellt für diese Patienten eine hoch wirksame Therapieoption mit vergleichbarem Nebenwirkungsprofil dar.

Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion

Die Ergebnisse basieren auf einem direkten Vergleich von Simeprevir gegen Telaprevir (jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin), d. h. Evidenzstufe 1b und eine hohe Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität).

Tabelle 1-12 Endpunkte mit Zusatznutzen von Simeprevir vs. Triple-Therapie

Endpunkt	Population	Ausmaß des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtpopulation	gering, Hinweis
UE*	Gesamtpopulation	erheblich, Hinweis

* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der UE, SUE, Studienabbrüche aufgrund UE, UE von besonderem Interesse

Simeprevir deckt für die schwierig zu behandelnde Patientengruppe der Non-Responder den hohen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig sicheren und verträglichen Behandlung. Simeprevir stellt damit einen nächsten Schritt in der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HCV-Infektion dar.

Über die Hälfte (53,6%) der untersuchten und schwierig zu behandelnden Patientengruppe erreichte eine Ausheilung der HCV-Infektion. 43,6% der Null-Responder erreichten unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12, ebenso 69,7% der partiellen Responder. Die Behandlung mit Simeprevir war dabei ebenso wirksam wie die Behandlung mit Telaprevir.

Zu Beginn der Behandlung zeigte sich unter Telaprevir eine deutlich stärkere Verschlechterung der Lebensqualität. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten, die mit Simeprevir behandelt werden, eine geringere Belastung durch die Therapie erfahren. Diese geringere Belastung des eigenen Gesundheitszustandes zeigte, gemessen anhand des EQ-5D (VAS), signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir. Insgesamt zeigt sich bei der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des EQ-5D (VAS) ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

Bei Behandlung mit Simeprevir traten weniger UE und SUE auf, als bei Behandlung mit Telaprevir. Ein UE während der ersten 12 Wochen erlitten unter Simeprevir-Behandlung 91,6% der Patienten (Telaprevir: 96,6%). Während der gesamten Behandlungsphase erlitten 94,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten ein UE (Telaprevir: 98,4%). Auch für die Gesamtrate an SUE zeigte sich sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 2,1%, Telaprevir: 8,6%) als auch über die gesamte Behandlungsphase (Simeprevir: 5,8%, Telaprevir: 14,1%) ein Vorteil von Simeprevir. Patienten brachen unter Simeprevir-Behandlung die Therapie seltener ab (3,2% nach 12 Wochen, 5,0% während der gesamten Behandlungsphase) als Patienten, die mit Telaprevir behandelt wurden (10,2% während der ersten 12 Wochen, 12,2% während der gesamten Behandlungsphase). Insbesondere für Hautausschläge und Anämie, beides Nebenwirkungen, die unter bisheriger Triple-Therapie bei einem erheblichen Teil der Patienten auftreten, zeigte sich konstant ein verringertes Auftreten unter Simeprevir-Behandlung. Die Rate an kutanen Reaktionen war sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 21,4%, Telaprevir: 31,0%) als auch über die gesamte Behandlungsphase hinweg (Simeprevir: 25,1%, Telaprevir: 34,6%) unter Simeprevir-Behandlung geringer. Bei Betrachtung der Anämie-Raten zeigte sich ein Vorteil ebenfalls nach 12 Wochen (Simeprevir: 13,5%, Telaprevir: 37,5%) und über die gesamte Behandlungsdauer (Simeprevir: 26,1%, Telaprevir: 42,2%) (**Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**).

Aus der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich daher **für Non-Responder** ein Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber Telaprevir, der insgesamt als „**erheblich**“ eingestuft wird. In § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein „erheblicher“ Zusatznutzen“ als vorliegend angesehen, wenn eine „nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ erreicht wird. Vor allem im Hinblick auf die Vermeidung von Studienabbrüchen, SUE und Anämien lässt sich die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens als große Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation bewerten.

Therapienaive und –erfahrene Patienten (Genotyp 1) mit HIV-Koinfektion

Bei der einarmigen Studie TMC435-TiDP16-C212 kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (keine Verblindung, kein Kontrollarm). Der primäre Endpunkt der Studie war die SVR12, die objektiv messbar ist. Aufgrund der objektiven Beurteilung der SVR stellt die verfügbare Studie für Simeprevir bei dieser Patientengruppe eine valide Evidenz dar.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Heilungsrate unter Simeprevir (73,6%) deutlich höher ist als die SVR-Raten, die in der Literatur für eine Behandlung mit Dual-Therapie berichtet werden (19-23% für therapienaive Patienten und 23,4-42,6% für vorbehandelte Patienten). Dies ist ein entscheidender Vorteil für diese schwierig zu behandelnde Patientengruppe und ergibt sich aus der virusspezifischen Wirkung des PI. Die verbesserte Wirksamkeit bei

vergleichbarer Sicherheit zeigt einen **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie, der hier **nicht quantifizierbar** ist.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Bei der einarmigen Studie TMC435-TiDP16-C212 kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (keine Verblindung, kein Kontrollarm). Der primäre Endpunkt der Studie war die SVR12, die objektiv messbar ist. Aufgrund der objektiven Beurteilung der SVR stellt die verfügbare Studie für Simeprevir bei dieser Patientengruppe eine valide Evidenz dar.

Für Patienten mit Genotyp 4-Infektion ermöglicht Simeprevir durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten im Vergleich zur Dual-Therapie. Auch für Patienten mit Relapse oder Non-Responder, für die die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erfahren, besonders gering ist, stellt Simeprevir eine wirksame Therapieoption mit hoher Heilungsrate dar. Von den therapienaiven Patienten erreichten 82,9% unter Behandlung mit Simeprevir eine SVR12. Von den vorbehandelten waren es 86,4%, 60% bzw. 40% (Relapser, Partial-Responder bzw. Null-Responder). Für die Dual-Therapie ergaben sich aus der Literatur SVR-Raten von 49-68% für therapienaive Patienten und 5% für therapieerfahrene Patienten.

Daher zeigen die Ergebnisse einen **Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** im Vergleich zur Dual-Therapie, der hier allerdings **nicht quantifizierbar** ist.

Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet oder nicht verträglich ist

Für Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) und einer Interferon-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation bestand bisher keine Behandlungsmöglichkeit. Erst mit der Zulassung von Sofosbuvir wurde eine Therapieoption für einen Teil dieser Patientengruppe ermöglicht. Die SVR-Raten einer Dual-Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Ersttherapie liegen bei 50-80%. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin liegen die SVR-Raten deutlich niedriger (10-60%). Durch die Kombination von Simeprevir mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) besteht nun eine weitere Behandlungsoption für diese Patientenpopulation.

Für diese Therapiesituation wurde durch den G-BA keine zVT festgelegt. Da es für diese Patienten bisher keine Therapieoption gab, kann aktuell nur gegen eine Nicht-Behandlung verglichen werden bzw. besteht lediglich die theoretische Möglichkeit einer Spontanheilung. Die Ergebnisse werden zwar dargestellt, die Ableitung eines Zusatznutzens aus diesen Ergebnissen wird allerdings nur hypothetisch vorgenommen.

Literaturdaten einer orientierenden Recherche zeigen, dass die Spontanheilung einer CHC sehr selten vorkommt (0,5% / Person / Jahr). Bei Vergleich dieser Daten mit den SVR-Raten der COSMOS-Studie (SVR12/24 von 92,6% bis 96,3% bei 12-wöchiger und 79,2% bis 93,3% bei 24-wöchiger Behandlung) würde sich ein Zusatznutzen zeigen, der als erheblich angesehen werden kann.

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)

Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung der CHC bei erwachsenen Patienten. Simeprevir darf nur bei Patienten mit einer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und 4 angewendet werden.

Die Zielpopulation umfasst sowohl nicht vorbehandelte, als auch mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin nicht erfolgreich vorbehandelte Patienten. Bei virologischen Versagern vorbehandelter Patienten lassen sich zwei Kategorien unterscheiden:

- mit virologischen Rückfall auf Vortherapie (Relapse), einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und HIV-Koinfektion
- mit fehlendem Ansprechen auf Vortherapie (Non-Response), einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und HIV-Koinfektion
 - Partielle Responder
 - Null-Responder

Bei einem Relapse ist definitionsgemäß im Blut die HCV-RNA mit einem sensitiven Assay zum Therapieende nicht, im weiteren Verlauf aber wieder nachweisbar.

Non-Responder erreichen unter Therapie kein negatives HCV-RNA-Ergebnis. Bei Non-Respondern wird zusätzlich zwischen partiellen Respondern und Null-Respondern unterschieden. Partielle Responder erreichen in den ersten 12 Wochen unter Therapie einen Abfall der HCV-RNA um ≥ 2 log₁₀-Stufen, während das virologische Ansprechen bei Null-Respondern unter Therapie komplett fehlt (HCV-RNA-Abfall < 2 log₁₀-Stufen bis Woche 12 der Therapie).

Die Zielpopulation umfasst auch die Gruppe der Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Das Erreichen einer SVR stellt das primäre Therapieziel einer Behandlung der CHC dar. Das Erreichen einer SVR ist mit der Ausheilung der Virusinfektion gleichzusetzen. Das Erreichen einer SVR ist sowohl mit einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate als auch mit einem signifikant reduzierten Risiko für die Progression der Lebererkrankung, Entwicklung einer Leberdekomensation und des hepatozellulären Karzinoms verbunden. Ein unmittelbarer Nutzen des Erreichens einer SVR ist der Wegfall der Infektiosität. Es gibt keine Berichte über eine Übertragung von HCV durch Patienten, die eine SVR erreicht haben. Der Erfolg einer antiviralen Therapie der CHC hängt wesentlich vom Management der mit der Dual-Therapie assoziierten UE ab.

Therapeutischer Bedarf gegen Dual-Therapie

Unter Dual-Therapie erreichen nur etwa 40-54% der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1-Infektion eine SVR. Besonders für Patienten mit Genotyp 1-Infektion, für die es nach Therapieversagen keine Alternativen mit hohen Heilungsraten gibt, für schwierig zu behandelnde Patientengruppen wie Patienten mit HIV-Koinfektion oder mit Genotyp 4-Infektion, die bisher keine weitere Therapieoption hatten, besteht ein hoher Bedarf an einer effizienten und sicheren Behandlung. Darüber hinaus ist die bisherige Standardtherapie mit umfangreichen Nebenwirkungen assoziiert. Unter Dual-Therapie gehören Fatigue, Depression, Hautbeschwerden und Blutbildveränderungen zu den häufigsten behandlungsbedingten Belastungen.

Therapeutischer Bedarf gegen Triple-Therapie

Schwierig zu heilende Patientengruppen wie Null-Responder zeigen auch unter den aktuellen Triple-Therapien niedrige SVR-Raten. Bei schwierig zu heilenden Patientengruppen wie Patienten mit Leberzirrhose und Null-Response in der Vortherapie liegen in der Studie REALIZE die Heilungschancen unter einer Triple-Therapie mit Telaprevir bei <15%. Bei erfolgloser Behandlung schreitet die Lebererkrankung fort, während mit einer erreichten SVR die Progression aufgehalten werden kann. Eine -Therapie mit Telaprevir- oder Boceprevir ist mit einer erhöhten Inzidenz von UE und Therapieabbrüchen assoziiert. Beide PI induzieren sehr häufig eine Anämie, unter Telaprevir kommt es dazu sehr häufig zu dermatologischen Nebenwirkungen (Rash).

Für Patienten, die aufgrund gesundheitlicher Probleme oder wegen zu erwartender Nebenwirkungen nicht mit Interferon behandelt werden können, besteht oft ein hoher Bedarf an einer alternativen Behandlungsmöglichkeit, dies gilt im Besonderen für Patienten mit fortgeschrittenem Leberschaden oder mit Leberzirrhose.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Deckung des Bedarfs durch Simeprevir

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven und –erfahrenen Patienten. Gegenüber den PI der ersten Generation weist Simeprevir eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf.

Für therapienaive und -erfahrene Patienten bietet Simeprevir daher die Möglichkeit auf eine erfolgreichere und verträgliche Behandlung. Für Patienten mit HIV-Koinfektion oder Genotyp 4-Infektion bietet Simeprevir eine effiziente und gut verträgliche Therapiemöglichkeit, um die Einschränkungen der bisherigen Therapien zu überwinden. Auch Patienten, die nicht mit Interferon behandelt werden können, erhalten mit Simeprevir die Möglichkeit auf eine effiziente Behandlung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	In Kombination mit anderen Arzneimitteln ^b zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten	135.442-374.724 Patienten (inklusive nicht-diagnostizierte Patienten)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Entsprechend der Fachinformation von Simeprevir kann eine Therapie entweder in Kombination mit Peginterferon alfa+Ribavirin oder in Kombination mit Sofosbuvir +/- Ribavirin erfolgen		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1	Therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich	90.554-294.338
		Therapienaive Patienten mit Q80K-Polymorphismus	beträchtlich	5780-18.788
		Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich	9224
		Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	gering	589
		Therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf Vortherapie	erheblich	16.565
		Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion	nicht quantifizierbar	6052-16.744
	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten	nicht quantifizierbar	6364-17.608
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion (Genotyp 1 und 4)	56.477,32 € ^{b*} oder 66.471,07 € [*]	7.649.415.894,79- 21.163.383.975,57 € oder 9.002.991.986,90- 24.908.277.830,41 €
		56.133,44 € ^{b**} oder 66.127,19 € ^{c**}	7.602.840.010,20- 21.034.524.028,22 € oder 8.956.416.102,31- 24.779.417.883,07 €
		105.385,37 € ^{d***} oder 209.507,02 € ^{b***}	14.273.632.749,50- 39.490.383.940,27 € oder 28.376.104.405,40- 78.507.222.188,27 €
		105.041,49 € ^{d****} oder 209.163,14 € ^{b****}	14.227.056.864,91- 39.361.523.992,93 € oder 28.329.528.520,81- 78.378.362.240,92 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen c: Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen d: Gesamtbehandlungsdauer 12 Wochen * Kosten inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus (betrifft Patienten mit Genotyp 1a-Infektion, ca. 30% der Population), Gesamtbehandlungsdauer 24 oder 48 Wochen ** Kosten exklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus, Gesamtbehandlungsdauer 24 oder 48 Wochen *** Behandlungssituation: Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin (12 oder 24 Wochen) mit Bestimmung des Q80K-Polymorphismus, ohne Ribavirin betragen die Kosten 103.168,40 €/205.812,07 € **** Behandlungssituation: Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin (12 oder 24 Wochen) ohne Bestimmung des Q80K-Polymorphismus, ohne Ribavirin betragen die Kosten 102.824,52 €/205.468,19 €</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7.649.415.894,79-21.163.383.975,57 € ^a bzw. 9.002.991.986,90-24.908.277.830,41 € ^b
14.273.632.749,50-39.490.383.940,27 € bzw. 28.376.104.405,40-78.507.222.188,27 € ^d
Gesamtspanne (min-max): 7.649.415.894,79-21.163.383.975,57 €- 28.376.104.405,40-78.507.222.188,27 €
a: 24 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin, inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus b: 48 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin, inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus c: 12 Wochen Therapie Simeprevir+Sofosbuvir alfa+Ribavirin, inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus d: 24 Wochen Therapie Simeprevir+Sofosbuvir alfa+Ribavirin, inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1	Therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	5.114.274.226,10-16.623.447.016,15 €*	
			56.133,44 €**	5.083.134.352,24-16.522.229.908,83 €**	
		Therapienaive Patienten mit Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	326.443.035,71-1.061.071.086,14 €*	
			56.133,44 €**	324.455.384,19-1.054.610.419,71 €**	
		Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	520.930.899,91 €*	
			56.133,44 €**	517.759.047,60 €**	
		Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	33.250.908,50 €*	
			56.133,44 €**	33.048.449,85 €**	
		Therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf Vortherapie	66.471,07 €*	1.101.102.019,19 €*	
			66.127,19 ^b **	1.095.405.601,75 €**	
		Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion	56.477,32 €* oder 66.471,07 €*	341.795.703,44-945.634.779,52 €* oder 402.276.987,10-1.112.966.330,98 €*	
			56.133,44 €** oder 66.127,19€**	339.714.572,35-939.876.983,50 €** oder 400.195.856,01-1.107.208.534,96 €**	
		Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten	56.133,44 € ^b oder 56.350,54 €	357.251.477,58-988.395.754,65 € oder 358.633.172,63-992.218.444,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen					
c: Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

* Kosten inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus (betrifft Patienten mit Genotyp 1a-Infektion, ca. 30% der Population)
 ** Kosten exklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
7.795.048.270,44-21.273.832.464,06 €* (7.856.911.249,14-21.444.986.705,13 €* ^a)
7.750.768.885,56-21.151.326.165,89 €** (7.812.631.864,26-21.322.480.406,96 €** ^a)
Gesamtspanne (min-max): 7.750.768.885,56-21.444.986.705,13 €
* Kosten inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus (betrifft Patienten mit Genotyp 1a-Infektion, ca. 30% der Population), Annahme: Gesamtbehandlungsdauer für alle Populationen 24 Wochen ** Kosten exklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus, Gesamtbehandlungsdauer für alle Populationen 24 Wochen ^a Kosten bei alternativer Behandlungssituation bei HIV-Koinfektion und Genotyp 4 (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen)

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1	Dual-Therapie (Peginterferon alfa und Ribavirin)	Therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus	10.174,60 € ^b oder 20.168,35 €	921.355.590,90- 2.994.776.027,09 oder 1.826.334.404,47- 5.936.320.944,911
			Therapienaive Patienten mit Q80K-Polymorphismus	10.174,60 € ^b oder 20.168,35 €	58.809.931,33- 191.155.916,62 € oder 116.574.536,46- 378.914.102,87 €
			Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	20.168,35 €	186.027.182,51 €
			Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	20.168,35 €	11.874.075,48 €
			Patienten mit HIV-Koinfektion	20.168,35 €	122.057.055,39- 337.691.186,58 €
			Triple-Therapie (Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin)	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	49.153,54 €
	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	Dual-Therapie (Peginterferon alfa und Ribavirin)	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten	10.174,60 € ^b oder 20.168,35 €	64.754.465,14- 179.154.020,23 € oder 128.357.942,04- 355.123.639,64 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen c: Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen</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)

Mit Bezug auf die aktuelle Fachinformation von OLYSIO ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung: Die Behandlung mit OLYSIO sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der CHC eingeleitet und überwacht werden. OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten nur in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC indiziert. Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp 1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3 Q80K-Polymorphismus getestet werden. Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten. Der Vorbehandlungsstatus (z. B. therapienaive Patienten, vorherige Non-Responder) und die jeweilige Kombinationstherapie sind für die Länge der Therapiedauer zu beachten sowie die entsprechenden Abbruchkriterien und Dosisanpassungen. Bei Patienten mit schwerer Nieren- und Leberfunktionsstörung ist Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten. OLYSIO sollte bei Patienten mit Genotyp 2, 3, 5 oder 6 nicht angewendet werden. Eine interferonfreie Therapie mit OLYSIO soll nur bei Patienten durchgeführt werden, die eine Interferontherapie nicht vertragen oder die für eine solche nicht geeignet sind, und bei denen eine Behandlung dringend ist. OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Die Patienten sollen auf das Risiko von Photosensitivitätsreaktionen und die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

Während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin sollten die HCV-RNA-Konzentrationen in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden. Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen vor Beginn, während und nach der Behandlung einschließlich Hämatologie, Biochemie (einschließlich Leberenzyme und Bilirubin) und erforderlicher Schwangerschaftstests sind die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin zu beachten.

Die Einnahme von OLYSIO 150 mg erfolgt einmal täglich zusammen mit Nahrung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 moderat bis stark hemmen oder induzieren wird nicht empfohlen, da die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöht bzw. erniedrigt wird. Detaillierte Wechselwirkungsaufstellungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Hepatitis B-Koinfektion und nach Organtransplantationen nicht untersucht.

Durch die Bedingungen für das Inverkehrbringen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von OLYSIO wird sichergestellt, dass das Arzneimittel der ärztlichen Verschreibung unterliegt und regelmäßige Unbedenklichkeitsberichte angefertigt werden. Die Pharmakovigilanzaktivitäten sowie die im Risk Management Plan definierten routinemäßigen und zusätzlichen Risiko-Minimierungs-Aktivitäten sollen die Risiken bei der Anwendung von OLYSIO minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen.