

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simeprevir (Olysio®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A und 4A (Ergänzung)

*Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei
erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen
Arzneimitteln*

Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014
eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 30.06.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 3- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo	5
1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	5
1.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1- Angaben zur Behandlungsdauer.....	5
1.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2- Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3- Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
1.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.4- Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	13
1.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5- Angaben zu Jahrestherapiekosten	17
1.1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8- Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	19
2 Modul 4- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo	21
2.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.2.5.5- Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	21
2.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.3.2.1- Subgruppenanalysen (SVR) – RCT	25
2.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.3.2- Abbildung 60/61/70/77/91: Meta-Analysen stratifiziert nach Ländern.....	25
2.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.2- Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	48
2.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 4.7- Referenzliste	51
3 Modul 5- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo	52
3.1.1 Volltexte in der Referenzliste für Modul 3A, Abschnitt 3.3	52
3.1.2 Volltexte in der Referenzliste für Modul 4A.....	52
3.1.3 Studienberichte.....	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	6
Tabelle 1-2: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	8
Tabelle 1-3: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	9
Tabelle 1-4 ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie nach DIMDI (Quelle: (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014))	10
Tabelle 1-5: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 1-6 Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Triple-Therapie mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin.....	12
Tabelle 1-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	14
Tabelle 1-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	15
Tabelle 1-9: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inklusive Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag entsprechend EBM Katalog 2014	16
Tabelle 1-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	18
Tabelle 1-12: Verbrauch und Kosten (nach Abzug der Abschläge) für die Behandlung mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin.....	19
Tabelle 2-1: Übersicht Subgruppen für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte (SVR12 bzw. SVR24).....	22
Tabelle 2-2: Übersicht Subgruppen für Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse):.....	24
Tabelle 2-3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	25
Abbildung 2: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	30
Abbildung 3: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	35
Abbildung 4: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	40
Abbildung 5: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body Mass Index
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFN	Interferon
IU	International Unit
RBV	Ribavirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SVR	Sustained Virologic Response

1 Modul 3- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Als Ergebnis der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers zur Nutzenbewertung hat der G-BA die Janssen-Cilag GmbH mit Schreiben vom 23.06.2014 darauf hingewiesen, dass nicht alle nach dem 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung des G-BA vorzulegenden Unterlagen bzw. gemäß den dort genannten Anforderungen entsprechend aufbereitete Unterlagen für den Wirkstoff Simeprevir (Dossier-Nr. 2014-06-01-D-113) eingereicht wurden. Die Janssen-Cilag GmbH kommt hiermit der Aufforderung nach, die ergänzenden Dokumente nach Vorgaben des G-BA nachzureichen.

1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Kosten für die mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin werden im Folgenden als Ergänzung zu den Seiten 71-111 im Originaldokument dargestellt.

1.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.1- Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-1 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 1-1: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Triple-Therapie</i>				
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	<u>28 oder 48 Wochen:</u> 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 24 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 28 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 32 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin 12 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 44 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	1	196 oder 336
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 44 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 32 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin 12 Wochen Peginterferon	1	336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		alfa+Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-1 unter Nennung der verwendeten Quellen.

zVT: Triple-Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Victrelis[®] ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a).

Non-Responder (Partielle und Null-Responder)

Für Null-Responder und für alle zirrhotischen Patienten beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 48 Wochen: 4 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa+Ribavirin und weitere 44 Wochen Triple-Therapie mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin.

Für Patienten ohne Zirrhose, die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin angesprochen haben bzw. einen Rückfall erlitten haben, beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 48 Wochen: 4 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa+Ribavirin gefolgt von weiteren 32 Wochen Triple-Therapie mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin, gefolgt von Peginterferon alfa+Ribavirin bis Woche 48 (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a).

Therapienaive Patienten

Für Patienten ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt sind und frühzeitig auf eine Therapie ansprechen (HCV-RNA in Behandlungswoche 8 und 24 nicht nachweisbar), beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 28 Wochen: 4 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa+Ribavirin und weitere 24 Wochen Triple-Therapie mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-2 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 1-1). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-2: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Triple-Therapie</i>			
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	28 oder 48 Wochen 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 24 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 28 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 32 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin 12 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 44 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	196 oder 336
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin 44 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen) oder 4 Wochen Peginterferon alfa +Ribavirin 32 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa +Ribavirin 12 Wochen Peginterferon alfa +Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	336
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

1.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.2- Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-3 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-3: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Triple-Therapie</i>				
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	196	1 DDD B 1 DDD P 1 DDD R	168 DDD B 196 DDD P 196 DDD R
		oder 336	1 DDD B 1 DDD P 1 DDD R	oder 308 DDD B 336 DDD P 336 DDD R oder 224 DDD B 336 DDD P 336 DDD R
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	336 (gesamt)	1 DDD B	308 DDD B
		308 Tage B	1 DDD P	336 DDD P
		336 Tage P+R	1 DDD R	336 DDD R
		oder 336 (gesamt)	1 DDD B	224 DDD B
		224 B	1 DDD P	336 DDD P
		336 P+R	1 DDD R	336 DDD R

DDD=Defined Daily Dose, P=Peginterferon, R=Ribavirin, B=Boceprevir

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 1-4 ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie nach DIMDI (Quelle: (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014))

Wirkstoff	ATC	DDD-Festlegung	DDD
Peginterferon alfa-2b	L03AB10	15 µg P Kombinationstherapie bei Hepatitis C	1
Ribavirin	J05AB04	1 g O	1
Boceprevir	J05AE12	2,4 g O	1
ATC=Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation, DDD=Defined Daily Dose, µg=Mikrogramm, P=parenteral, O=oral			

Die Festlegung der DDD für die einzelnen Wirkstoffe ist der amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)/DDD-Klassifikation entnommen (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014). Die täglichen Verbräuche für Peginterferon alfa und Ribavirin wurden für einen 70 kg schweren Patienten unter Annahme der in (Tabelle 1-4) angegebenen DDD und den Dosierungsempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen berechnet.

zVT: Triple-Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Für Peginterferon alfa-2b beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit Genotyp 1 oder 4-Infektion 100 µg/Woche (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013b). Bei einer DDD von 15 µg entspricht dies einem Verbrauch von 1 DDD (100 µg/7/15 µg=0,95 gerundet).

Für Ribavirin beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 oder 4 1000 mg/Tag für die Kombination mit Peginterferon alfa. Bei einer DDD von 1 g entspricht dies einem Verbrauch von 1 DDD (Ratiopharm GmbH, 2012).

Die Gesamt-Tagesdosis von Boceprevir beträgt 2400 mg (800 mg dreimal täglich) (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a), daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1 DDD. Die Gesamtbehandlungsdauer für Null-Responder beträgt 48 Wochen (336 Tage).

Die Behandlung von Null-Respondern mit Boceprevir erfolgt über 44 Wochen (308 Tage) nach vorangegangener 4-wöchiger Behandlung mit Peginterferon alfa+Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa: 48 Tage, Gesamtbehandlungsdauer mit Ribavirin: 336 Tage).

Die Behandlung von Patienten ohne Zirrhose und ohne Ansprechen auf Vortherapie mit Boceprevir erfolgt über 32 Wochen (224 Tage, ab Woche 4 bis Behandlungswoche 36), die

Gesamtbehandlungsdauer beträgt 48 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa: 48 Tage, Gesamtbehandlungsdauer mit Ribavirin: 336 Tage).

1.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.3- Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 1-5 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-5: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie		
Boceprevir+	VICTRELIS® 200 mg, 336 Hartkapseln: 3146,09 €	3.144,29 €
Peginterferon alfa-2b+	Pegintron® 100 µg, 12 Injektoren: 3.312,04 €	3.040,85 €
Ribavirin	Ribavirin-ratiopharm® 200 mg, 168 Filmtabletten: 777,15 €	738,99 €
	Summe	6.924,13 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 1-6 Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Triple-Therapie mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin

Präparatename, Wirkstärke, Darreichungsform	PZN	Packungsgröße	Apothekenabgabepreis in Euro	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
VICTRELIS 200 mg Hartkapseln	09071970	336 St.	3146,09 €	3144,29 €
VICTRELIS	09648174	84 St.	807,51 €	805,71 €
PEGINTRON 50 µg Injektor	1973207	4 St.	554,90 €	507,60 €
PEGINTRON 50 µg Injektor	1973259	12 St.	1.615,48 €	1.479,22 €
PEGINTRON 80 µg Injektor	1973294	4 St.	881,39 €	806,77 €
PEGINTRON 80 µg Injektor	1973331	12 St.	2.550,84 €	2.333,87 €
PEGINTRON 100 µg Injektor	1973377	4 St.	1.152,92 €	1.059,50 €
PEGINTRON 100 µg Injektor	1973420	12 St.	3.312,04 €	3.040,85 €
PEGINTRON 120 µg Injektor	1973466	4 St.	1.310,11 €	1.204,06 €
PEGINTRON 120 µg Injektor	1973489	12 St.	3.778,93 €	3.469,10 €
PEGINTRON 150 µg Injektor	1973503	4 St.	1.603,51 €	1.473,74 €
PEGINTRON 150 µg Injektor	1973532	12 St.	4.695,82 €	4.310,10 €
REBETOL 200 mg Hartkapseln	345940	84 St.	523,59 €	456,92 €
REBETOL 200 mg Hartkapseln	346000	168 St.	1.036,17 €	904,63 €
RIBAVIRIN CT 200 mg Filmtabletten	09509082	168 St.	853,65 €	811,86 €
RIBAVIRIN CT 400 mg Filmtabletten	09509099	56 St.	572,24 €	543,80 €
RIBAVIRIN Hexal 200 mg Hartkapseln	09770099	168 St.	777,15 €	738,99 €
RIBAVIRIN Mylan 200 mg Hartkapseln	09385527	168 St.	763,24 €	725,74 €
RIBAVIRIN Ratiopharm® 200 mg Filmtabletten	09487423	168 St.	777,15 €	738,99 €
RIBAVIRIN Ratiopharm® 400 mg Filmtabletten	09487452	56 St.	538,59 €	511,75 €
St.= Stück, PZN=Pharmazentralnummer				

Die Angaben in zu Boceprevir in Tabelle 1-6 entsprechen den Arzneimittelpreisen in der LAUER-Taxe mit dem Stand vom 26.06.2014 (LAUER-FISCHER GmbH 2014). Angegeben sind nur deutsche Originalpräparate, für die in der LAUER-Taxe ein Apothekenabgabepreis angegeben ist, ohne Berücksichtigung von Re- und Parallelimporten. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden in Anrechnung auf den Apothekenabgabepreis gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V

- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

1.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.4- Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 1-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Triple-Therapie</i>				
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	4-6 mal	4-6 mal
		Blutbild etc.	8-13 mal	8-13 mal
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	6 mal	6 mal
		Blutbild etc.	13 mal	13 mal

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 1.1.1 angegeben) heran.

HCV Genotyp-Bestimmung

Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von entscheidender Bedeutung (Sarrazin et al., 2010). Die Genotyp-Bestimmung erfolgt einmal vor Behandlungsbeginn.

Regelmäßige quantitative Bestimmung der HCV-RNA im Blut

Die quantitative Bestimmung der HCV-RNA ist zur Wirksamkeitskontrolle der Therapie erforderlich. Je nach Ergebnis der Bestimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie ergeben sich Möglichkeiten der Therapieverkürzung oder –verlängerung oder die Erfordernis zum vorzeitigen Therapieabbruch. Der Wert soll in jedem Fall in den Wochen 4, 12, 24 und bei erforderlicher längerer Therapiedauer zusätzlich alle 12 Wochen bestimmt werden. Zusätzlich ist entsprechend der Fachinformation von Boceprevir eine weitere HCV-RNA-Bestimmung in Behandlungswoche 8 vorgesehen (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a).

Daraus ergeben sich für Patienten, die 28 Wochen behandelt werden, pro Episode/pro Jahr vier HCV-Bestimmungen (Woche 4, 8, 12 und 24). Für Patienten, die 48 Wochen behandelt werden, ergeben sich pro Episode/pro Jahr sechs HCV-RNA Bestimmungen (Woche 4, 8, 12, 24, 36 und 48).

Regelmäßige vollständige Untersuchung des Blutbilds

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Blutbild verändernde Nebenwirkungen durch die Therapie rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, soll das Blutbild regelmäßig vollständig untersucht werden. Erforderliche Zeitpunkte für diese Untersuchungen bestehen in den Behandlungswochen 2, 4, 8 und 12 und danach im 4-wöchentlichen Abstand.

Regelmäßige weitere Blutuntersuchungen

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen durch die Therapie rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, sollen regelmäßig die folgenden Blutwerte untersucht werden: Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Harnsäure, Leberenzyme, Bilirubin und Thyrotropin (TSH). Erforderliche Zeitpunkte für diese Untersuchungen bestehen in den Behandlungswochen 2, 4, 8 und 12 und danach im 4-wöchentlichen Abstand.

Entsprechend der Fachinformation von Boceprevir ist ein großes Blutbild vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie anschließend nach klinischem Bedarf zu erstellen.

Für die Blutuntersuchungen ergeben sich daher für Patienten, die insgesamt 28 Wochen behandelt werden, acht Untersuchungen pro Episode/pro Jahr (Woche 2, 4, 8 und 12, danach alle 4 Wochen). Bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen ergeben sich 13 Blutuntersuchungen (Woche 2, 4, 8 und 12, danach alle 4 Wochen).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 1-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung des HCV-Virus-Genotyps	85,00 €
Screening auf Q80K-Polymorphisms	150,00 €
Quantitative HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €
Gesamtblutbild incl. Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen	6,35 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 1-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 1-8 stellt die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit den jeweils damit verbundenen Kosten für die GKV pro Einheit dar. Die Bestimmung des HCV Virus-Genotyps (EBM-Ziffer 32827) ist relevant für die Auswahl der richtigen Therapie. Die quantitative HCV-RNA-Bestimmung dient zur Erhebung des HCV-Status des betroffenen Patienten. Laut EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2014) wird diese Leistung (EBM-Ziffer 32823) mit 89,50 € vergütet. Die GKV-Leistung "Blutbild" mit den Kosten pro Einheit von 6,35 € setzt sich aus den in Tabelle 1-9 aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014).

Tabelle 1-9: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inklusive Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag entsprechend EBM Katalog 2014

EBM-Leistung	EBM-Ziffer	Kosten pro Einheit in Euro
vollständiges Blutbild mit autom. Differenzierung	32122	1,10 €
Bilirubin gesamt	32058	0,25 €
Serum-Kreatinin	32066	0,25 €
GOT (ALT)	32069	0,25 €
GPT (AST)	32070	0,25 €
GGT	32071	0,25 €
Natrium	32083	0,25 €
Kalium	32081	0,25 €
Calcium	32082	0,25 €
Thyrotropin (TSH)	32101	3,00 €
Harnsäure	32064	0,25 €
EBM= Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014)		

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 1-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 1-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 1-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Triple-Therapie</i>				
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	11.512.592,15-31.851.504,96 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00-537,00 €	48.488.329,30-134.151.044,41 € bis 72.732.493,96-201.226.566,61 €
		Blutbild etc.	50,80-82,55 €	6.880.466,84-19.035.958,26 € bis 11.180.758,61-30.933.432,17 €
		Summe	493,80-704,55 €	66.881.388,30-185.038.507,62 € bis 95.425.844,72-264.011.503,73 €
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	1.408.036,18 €
		HCV-RNA-Bestimmung	537,00 €	8.895.475,65 €
		Blutbild etc.	82,55 €	1.367.451,61 €
		Summe	704,55 €	11.670.963,44 €

1.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.5- Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 1-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 1.1.1 bis 1.1.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile

ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Triple-Therapie</i>			
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-und Ribavirin	Zielpopulation	32.916,03 €- 54.845,04 €	4.458.221.513,97- 12.334.412.855,31 € bis 7.428.336.201,61- 20.551.730.157,80 €
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	54.845,04 €	908.515.302,77 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Annahmen (Verbrauch, Packungsgrößen) für die Berechnung der Arzneimittelkosten für Boceprevir in Tabelle 1-11 sind in Tabelle 1-12 zusammengestellt. Die Jahrestherapiekosten addieren sich jeweils aus den Kosten für die 24 bzw. 44-wöchige Behandlung mit Boceprevir plus den Kosten für eine Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 28 oder 48 Wochen. Dazu kommen die GKV-Leistungen für eine Gesamtbehandlungsdauer von 28 Wochen (493,80 €) oder für eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (704,55 €).

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation, die unterschiedliche Therapiedauern beinhalten kann, sind als Spanne angegeben. Das Minimum entspricht der Annahme, dass 100% der Patienten 28 Wochen behandelt werden (4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin plus 24 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin). Das Maximum entspricht der Annahme, dass 100% der Patienten 48 Wochen lang behandelt werden (4 Wochen Peginterferon alfa+Ribavirin plus 44 Wochen Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin).

Tabelle 1-12: Verbrauch und Kosten (nach Abzug der Abschläge) für die Behandlung mit Boceprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin

Behandlungsdauer	Wirkstärke [mg]	Einnahme/Tag (Stück)	Menge/Packung	Verbrauch/Jahr (Stück)	Verbrauch/Jahr (Packung)	Kosten/Jahr
24 Wochen (168 Tage, bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 28 Wochen)						
Boceprevir	2400	12 (4 x 200 mg 3 x täglich)	84	2016	6	18.865,74 €
28 Wochen (196 Tage)						
Ribavirin	1000	5	168	980	6	4.433,94 €
Peginterferon	0,1	1/7	12	28	3	9.122,55 €
44 Wochen (308 Tage, bei einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen)						
Boceprevir	2400	12 (4 x 200 mg 3 x täglich)	336	3696	11	34.587,19 €
48 Wochen (336 Tage)						
Ribavirin	1000	5	168	1680	10	7.389,90 €
Peginterferon	0,1	1/7	12	48	4	12.163,40 €

1.1.6 Ergänzung zu Abschnitt 3.3.8- Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 1.1.1 bis 3.2.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf?action> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [2] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1_Quartal.pdf [Aufgerufen am 25.06.2014].
- [3] LAUER-FISCHER GmbH 2014. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen (Stand: Juni).
- [4] MSD Sharp & Dohme GmbH 2013a. Victrelis (R) 200 mg Hartkapseln. Fachinformation. Stand der Information: September
- [5] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013b. Fachinformation PegIntron[®] Clearclick[®] Fertipgen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer

- Injektionslösung in einem Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: November. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [6] Ratiopharm GmbH. 2012. Fachinformation. Ribavirin-ratiopharm[®] 200 mg Filmtabletten. Ribavirin-ratiopharm[®] 400 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [7] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol*, 48(2), 289-351.

2 Modul 4- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

2.1.1 Ergänzung zu Abschnitt 4.2.5.5- Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Zur Ergänzung der Angaben auf Seite 87/88 im Originaldokument:

In den Protokollen präspezifizierte Subgruppenanalysen wurden für die Wirksamkeitsanalysen durchgeführt nach HCV-Ausgangswert, nach Responsekriterien (early viral response criteria) und nach anderen Baseline-Charakteristika wie Metavir-Score, Rasse, Alter, Mutation, IL28B, Genotyp, Geschlecht, BMI und Region.

Die im Dossier dargestellten Subgruppen spiegeln die geforderten Analysen nach Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung sowie der Ländereffekte wieder. Um zu zeigen, dass weitere prä-spezifizierte Subgruppenanalysen keine relevanten Interaktionen aufweisen, wurden für den primären Endpunkte noch zusätzliche Analysen durchgeführt (BMI und IL28B).

Eine Übersicht über die präspezifizierten und die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen geben Tabelle 2-1 und Tabelle 2-2.

Tabelle 2-1: Übersicht Subgruppen für die patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte (SVR12 bzw. SVR24)

	Geno- typ	Ausgangs- -viruslast	Q80K- Poly- morphis- mus	Ge- schlecht	Alter	Ethni- -zität	Region	Land	BMI	Meta- -vir Score	IL28B	Zirrhose	Letzte PegIFN/RBV Therapie	Letztes Ansprechen einer Therapie
PILLAR	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	x ^d	x ^a	x ^e	--	--	--
PROMISE	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	x ^d	x ^a	x ^d	--	-- ^f	--
QUEST-1	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	x ^d	x ^a	x ^d	--	--	--
QUEST-2	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	x ^d	x ^a	x ^d	--	--	--
ATTAIN	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	--	x ^a	x ^d	x ^d	-- ^f	-- ^f

a: prä-spezifiziert und für alle Endpunkte im Dossier dargestellt
b: prä-spezifizierte Subgruppe, aber durch die post-hoc durchgeführte Länder-Subgruppenanalyse abgedeckt
c: für alle Endpunkte post-hoc durchgeführte Analyse
d: prä-spezifiziert und für SVR 12 dargestellt
e: nicht prä-spezifiziert, aber für den primären Endpunkte im Dossier dargestellt
f: prä-spezifiziert und nicht im Dossier dargestellt
--: nicht prä-spezifiziert und nicht im Dossier dargestellt

In den Studien PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 waren der Genotyp und IL28B Stratifizierungsfaktoren
In der Studie PILLAR waren Ethnizität und Genotyp Stratifizierungsfaktoren
In der Studie ATTAIN waren die Response der letzten HCV-Therapie und der Genotyp Stratifizierungsfaktoren

IFN=Interferon, RBV= Ribavirin

Folgende prä-spezifizierte subgruppenbildenden Merkmale wurden nach Therapiebeginn (nach Randomisierung) erhoben und sind daher nur sehr eingeschränkt interpretierbar und wurden daher nicht ins Dossier aufgenommen:

- PILLAR: Total bilirubin Abnormalitäten
- PROMISE: Patienten mit geplanter Therapie [Completion of planned study therapy (for all three drugs)]; RVR; eRVR; Kriterien der Behandlungsdauer [Treatment duration criteria (for TMC435 group only)]
- QUEST-1: Patienten mit geplanter Therapie [Completion of planned study therapy (for all three drugs)]; RVR; eRVR; Kriterien der Behandlungsdauer [Treatment duration criteria (for TMC435 group only)]
- QUEST-2: Patienten mit geplanter Therapie [Completion of planned study therapy (for all three drugs)]; RVR; eRVR; Kriterien der Behandlungsdauer [Treatment duration criteria (for TMC435 group only)]
- ATTAIN: RVR, eRVR, HCV RNA levels < 25 IU/ml (detectable or undetectable) at Week 4 (Yes, No), Completion of planned study therapy (for each drug, all drugs)

Für die Studie ATTAIN gab es (gemäß SAP) folgende weitere prä-spezifizierte Subgruppenanalysen: Genotyp und Q80K-Polymorphismus (wurde jeweils einzeln dargestellt, daher wurde auf eine weitere Analyse verzichtet); Pre-existing NS3 polymorphisms (wurde nur bei Therapieversagern durchgeführt und war für die Fragestellung des Dossiers nicht relevant). Subgruppenanalysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach Zirrhose lagen im Topline Report zur ATTAIN noch nicht vor.

Tabelle 2-2: Übersicht Subgruppen für Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse):

	Geno- -typ	Ausgangs- viruslast	Q80K- Poly- morphis- mus	Ge- schlecht	Alter	Ethni- -zität	Region	Land	BMI	Meta- vir Score	IL28B	Zirrhose	PegIFN α - 2a/RBV and PegIFN α - 2b/RBV*	Drug metabolim genes (CYP3A5, CYP2C19)*	hepatic trans- porter genes**	Letztes An- sprechen einer Thera- pie
PILLAR	x ^c	x ^c	x ^c	x ^c	x ^c	--	--	--	--	x ^c	--	--	--	--	--	--
PROMISE	x ^a	x ^c	x ^c	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	-- ^f	x ^a	--	--	--	-- ^f	-- ^f	--
QUEST-1	x ^a	x ^c	x ^c	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	-- ^f	x ^a	--	--	--	-- ^f	-- ^f	--
QUEST-2	x ^a	x ^c	x ^c	x ^a	x ^a	-- ^b	-- ^b	x ^c	-- ^f	x ^a	--	--	-- ^f	-- ^f	-- ^f	--
ATTAIN	x ^c	x ^c	x ^c	x ^c	x ^c	-- ^b	-- ^b	x ^c	--	x ^a	--	-- ^f	--	--	--	-- ^f

a: prä-spezifiziert und für alle Endpunkte im Dossier dargestellt

b: prä-spezifizierte Subgruppe, aber durch die post-hoc durchgeführte Länder-Subgruppenanalyse abgedeckt

c: post-hoc durchgeführte Analyse

d: prä-spezifiziert und für SVR 12 dargestellt

e: nicht prä-spezifiziert, aber für den primären Endpunkt im Dossier dargestellt

f: prä-spezifiziert und nicht im Dossier dargestellt

-- nicht prä-spezifiziert und nicht im Dossier dargestellt

*Diese Analyse wurde nicht für alle Patienten vorgesehen (nur EMEA-Population bzw. nach dem Ermessen des Sponsors)

**Subgruppenanalysen nach Laborparameter wurden für die Fragestellung der Nutzenbewertung für nicht relevant angesehen

In den Studien PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 waren der Genotyp und IL28B Stratifizierungsfaktoren

In den Studien PILLAR waren Ethnizität und Genotyp Stratifizierungsfaktoren

In der Studie ATTAIN waren die Response der letzten HCV-Therapie und Genotyp Stratifizierungsfaktoren

IFN=Interferon, RBV= Ribavirin

2.1.2 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.3.2.1- Subgruppenanalysen (SVR) – RCT

Zur Ergänzung der Angaben auf Seite 186 im Originaldokument:

Die Subgruppenanalysen für BMI und IL28B wurden zusätzlich für den Endpunkt SVR durchgeführt, da eine Effektmodifikation durch den BMI oder durch den IL28B-Genotyp nur für die Wirksamkeit zu erwarten ist.

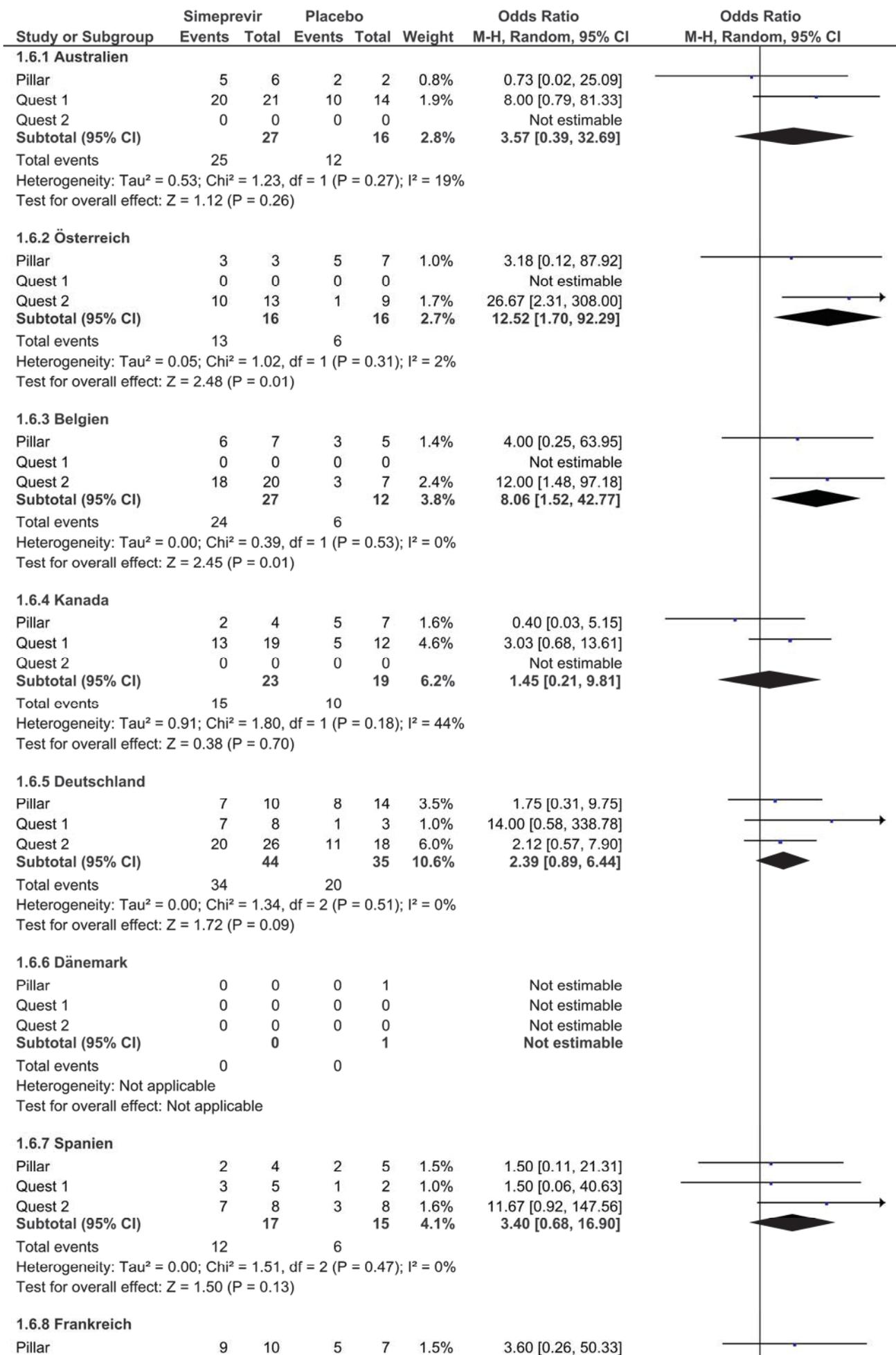
Für den Erfolg der Triple-Therapie ist ein zumindest partielles Ansprechen auf die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin von zentraler Bedeutung, da sonst das Risiko einer funktionellen Proteaseinhibitor-Monotherapie besteht (Sarrazin et al., 2012). Übergewicht, definiert als ein BMI $>30 \text{ kgm}^2$, ist ein von Genotyp und Zirrhose unabhängiger negativer Prädiktor für ein Ansprechen auf eine Hepatitis C-Behandlung (Bressler et al., 2003). Der BMI beeinflusst das Ansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin ungünstig; eine Reduktion des Körpergewichts vor einer Therapie wird empfohlen und ist mit besseren SVR-Raten assoziiert (European Association for the Study of the, 2011). Die in den Studienberichten dargestellten Daten zeigten keine Interaktion zwischen BMI und den im Dossier berichteten Endpunkten, weshalb auf eine Darstellung für die weiteren Endpunkte verzichtet wurde.

Als Prädiktor des Ansprechens bei proteaseinhibitorbasierter Triple-Therapie gilt u.a. der IL28B-Genotyp CT/TT, der mit einer verminderten Chance auf eine SVR assoziiert ist (Sarrazin et al., 2012). Der IL28B-Genotyp CC ist dagegen mit einer verbesserten viralen Kinetik und einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein frühes virologisches Ansprechen assoziiert (Thompson et al., 2010). Der IL28B-Polymorphismus steht außerdem im Zusammenhang mit der Fähigkeit zur natürlichen Elimination des Virus (Thomas et al., 2009).

2.1.3 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.1.3.2- Abbildung 60/61/70/77/91: Meta-Analysen stratifiziert nach Ländern

Als Ersatz für Abbildung 60 auf Seite 208 im Originaldokument:

Abbildung 1: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo



Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	13	18	4	7	3.2%	1.95 [0.32, 12.01]
Subtotal (95% CI)		28		14	4.7%	2.38 [0.53, 10.61]
Total events	22		9			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						

1.6.9 Norwegen

Pillar	3	4	2	3	1.0%	1.50 [0.06, 40.63]
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		4		3	1.0%	1.50 [0.06, 40.63]
Total events	3		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)						

1.6.10 Neuseeland

Pillar	1	1	2	2		Not estimable
Quest 1	12	15	1	3	1.4%	8.00 [0.53, 120.65]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		16		5	1.4%	8.00 [0.53, 120.65]
Total events	13		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)						

1.6.11 Polen

Pillar	7	8	6	9	1.7%	3.50 [0.28, 43.16]
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	40	45	11	20	6.4%	6.55 [1.82, 23.56]
Subtotal (95% CI)		53		29	8.0%	5.75 [1.84, 18.01]
Total events	47		17			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)						

1.6.12 Russland

Pillar	9	10	5	7	1.5%	3.60 [0.26, 50.33]
Quest 1	36	36	11	17	1.2%	41.26 [2.16, 789.76]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		46		24	2.7%	11.14 [0.98, 126.34]
Total events	45		16			
Heterogeneity: Tau ² = 1.05; Chi ² = 1.51, df = 1 (P = 0.22); I ² = 34%						
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)						

1.6.13 USA

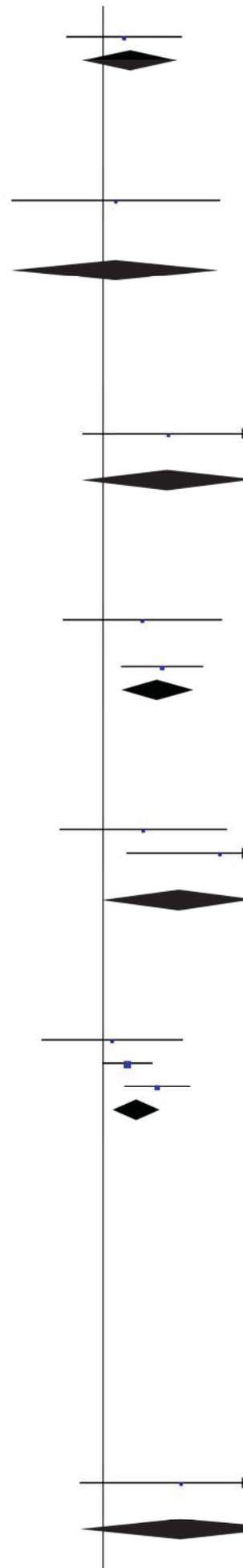
Pillar	8	10	6	8	2.1%	1.33 [0.14, 12.37]
Quest 1	52	80	18	39	17.2%	2.17 [0.99, 4.72]
Quest 2	41	54	9	25	9.9%	5.61 [2.01, 15.67]
Subtotal (95% CI)		144		72	29.3%	2.93 [1.41, 6.08]
Total events	101		33			
Heterogeneity: Tau ² = 0.10; Chi ² = 2.59, df = 2 (P = 0.27); I ² = 23%						
Test for overall effect: Z = 2.88 (P = 0.004)						

1.6.14 Puerto Rico

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	2	0	2		Not estimable
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		2		2		Not estimable
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						

1.6.15 Rumänien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	6	7	1	3	1.0%	12.00 [0.49, 294.57]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		7		3	1.0%	12.00 [0.49, 294.57]
Total events	6		1			



Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.52$ ($P = 0.13$)

1.6.16 Ukraine

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	18	18	6	13	1.2%	42.69 [2.13, 856.61]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		18		13	1.2%	42.69 [2.13, 856.61]
Total events	18		6			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 2.45$ ($P = 0.01$)

1.6.17 Mexiko

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	9	13	4	8	3.2%	2.25 [0.37, 13.87]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		13		8	3.2%	2.25 [0.37, 13.87]
Total events	9		4			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.87$ ($P = 0.38$)

1.6.18 Italien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	7	8	1	5	1.1%	28.00 [1.35, 580.59]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		8		5	1.1%	28.00 [1.35, 580.59]
Total events	7		1			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 2.15$ ($P = 0.03$)

1.6.20 Brasilien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	19	24	6	13	4.8%	4.43 [1.02, 19.27]
Subtotal (95% CI)		24		13	4.8%	4.43 [1.02, 19.27]
Total events	19		6			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.99$ ($P = 0.05$)

1.6.21 Bulgarien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	7	10	5	7	2.3%	0.93 [0.11, 7.82]
Subtotal (95% CI)		10		7	2.3%	0.93 [0.11, 7.82]
Total events	7		5			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.06$ ($P = 0.95$)

1.6.22 Argentinien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	14	17	4	6	2.4%	2.33 [0.28, 19.17]
Subtotal (95% CI)		17		6	2.4%	2.33 [0.28, 19.17]
Total events	14		4			

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.79$ ($P = 0.43$)

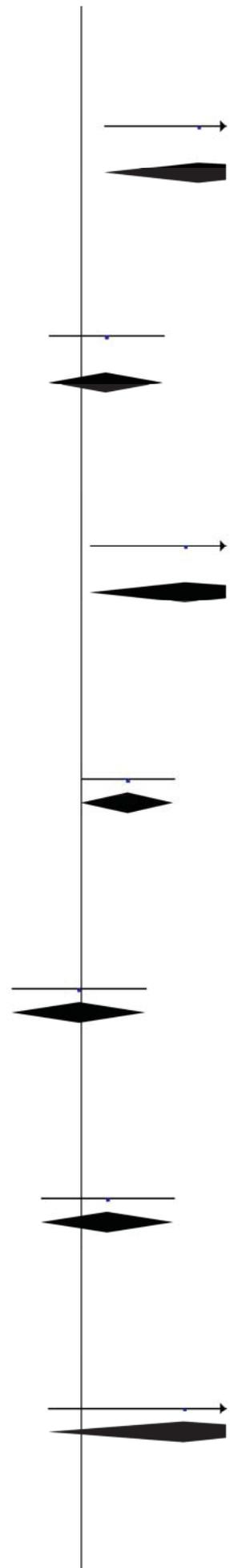
1.6.23 Slowakei

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	4	4	0	1	0.6%	27.00 [0.35, 2057.98]
Subtotal (95% CI)		4		1	0.6%	27.00 [0.35, 2057.98]
Total events	4		0			

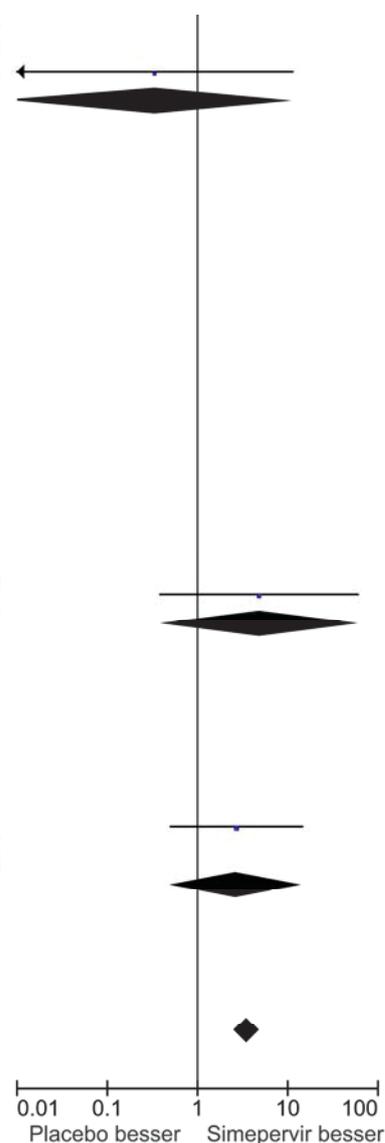
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.49$ ($P = 0.14$)

1.6.24 Niederlande

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
--------	---	---	---	---	--	---------------



Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	3	4	3	3	0.8%	0.33 [0.01, 11.34]
Subtotal (95% CI)		4		3	0.8%	0.33 [0.01, 11.34]
Total events	3		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						
1.6.25 Türkiye						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	5	5	2	2		Not estimable
Subtotal (95% CI)		5		2		Not estimable
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.6.26 Portugal						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	8	9	5	8	1.6%	4.80 [0.38, 59.89]
Subtotal (95% CI)		9		8	1.6%	4.80 [0.38, 59.89]
Total events	8		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						
1.6.27 UK						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	27	32	6	9	3.7%	2.70 [0.50, 14.53]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		32		9	3.7%	2.70 [0.50, 14.53]
Total events	27		6			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)						
Total (95% CI)		598		341	100.0%	3.48 [2.52, 4.81]
Total events	481		183			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 28.84, df = 35 (P = 0.76); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 7.56 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 16.31, df = 22 (P = 0.80), I ² = 0%						



Als Ersatz für Abbildung 61 auf Seite 211 im Originaldokument:

Abbildung 2: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Study or Subgroup	Simeprevir		Placebo		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.15.1 Australien							
Pillar	5	6	2	2	0.8%	0.73 [0.02, 25.09]	
Quest 1	20	21	10	14	2.0%	8.00 [0.79, 81.33]	
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		27		16	2.8%	3.57 [0.39, 32.69]	
Total events	25		12				
Heterogeneity: Tau ² = 0.53; Chi ² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I ² = 19%							
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)							
1.15.2 Österreich							
Pillar	3	3	4	7	1.0%	5.44 [0.21, 144.10]	
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable	
Quest 2	10	13	1	9	1.8%	26.67 [2.31, 308.00]	
Subtotal (95% CI)		16		16	2.7%	15.10 [2.13, 107.21]	
Total events	13		5				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.58, df = 1 (P = 0.45); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)							
1.15.3 Belgien							
Pillar	6	7	3	5	1.4%	4.00 [0.25, 63.95]	
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable	
Quest 2	18	20	3	7	2.4%	12.00 [1.48, 97.18]	
Subtotal (95% CI)		27		12	3.8%	8.06 [1.52, 42.77]	
Total events	24		6				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.45 (P = 0.01)							
1.15.4 Kanada							
Pillar	2	4	5	7	1.6%	0.40 [0.03, 5.15]	
Quest 1	13	19	5	12	4.7%	3.03 [0.68, 13.61]	
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		23		19	6.3%	1.45 [0.21, 9.81]	
Total events	15		10				
Heterogeneity: Tau ² = 0.91; Chi ² = 1.80, df = 1 (P = 0.18); I ² = 44%							
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.70)							
1.15.5 Deutschland							
Pillar	7	10	8	14	3.6%	1.75 [0.31, 9.75]	
Quest 1	7	8	0	3	0.9%	35.00 [1.12, 1094.73]	
Quest 2	20	26	11	18	6.1%	2.12 [0.57, 7.90]	
Subtotal (95% CI)		44		35	10.5%	2.69 [0.82, 8.80]	
Total events	34		19				
Heterogeneity: Tau ² = 0.24; Chi ² = 2.51, df = 2 (P = 0.29); I ² = 20%							
Test for overall effect: Z = 1.64 (P = 0.10)							
1.15.6 Dänemark							
Pillar	0	0	0	1		Not estimable	
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable	
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)		0		1		Not estimable	
Total events	0		0				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Not applicable							
1.15.7 Spanien							
Pillar	2	4	2	5	1.5%	1.50 [0.11, 21.31]	
Quest 1	3	5	1	2	1.0%	1.50 [0.06, 40.63]	
Quest 2	7	8	3	8	1.6%	11.67 [0.92, 147.56]	
Subtotal (95% CI)		17		15	4.1%	3.40 [0.68, 16.90]	
Total events	12		6				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 1.51, df = 2 (P = 0.47); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)							
1.15.8 Frankreich							
Pillar	9	10	5	7	1.5%	3.60 [0.26, 50.33]	

Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	13	18	4	7	3.2%	1.95 [0.32, 12.01]
Subtotal (95% CI)		28		14	4.7%	2.38 [0.53, 10.61]
Total events	22		9			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.14, df = 1 (P = 0.71); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.13 (P = 0.26)						

1.15.9 Norwegen

Pillar	3	4	2	3	1.0%	1.50 [0.06, 40.63]
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		4		3	1.0%	1.50 [0.06, 40.63]
Total events	3		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)						

1.15.10 Neuseeland

Pillar	1	1	2	2		Not estimable
Quest 1	12	15	1	3	1.4%	8.00 [0.53, 120.65]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		16		5	1.4%	8.00 [0.53, 120.65]
Total events	13		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)						

1.15.11 Polen

Pillar	7	8	6	9	1.7%	3.50 [0.28, 43.16]
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	40	45	11	20	6.4%	6.55 [1.82, 23.56]
Subtotal (95% CI)		53		29	8.1%	5.75 [1.84, 18.01]
Total events	47		17			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.01 (P = 0.003)						

1.15.12 Russland

Pillar	9	10	5	7	1.5%	3.60 [0.26, 50.33]
Quest 1	36	36	11	17	1.2%	41.26 [2.16, 789.76]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		46		24	2.7%	11.14 [0.98, 126.34]
Total events	45		16			
Heterogeneity: Tau ² = 1.05; Chi ² = 1.51, df = 1 (P = 0.22); I ² = 34%						
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)						

1.15.13 USA

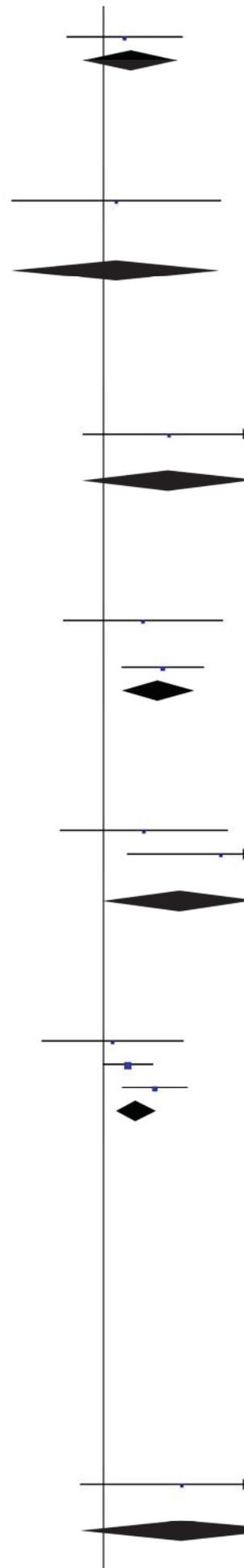
Pillar	8	10	6	8	2.1%	1.33 [0.14, 12.37]
Quest 1	52	80	18	39	17.3%	2.17 [0.99, 4.72]
Quest 2	40	54	9	25	10.1%	5.08 [1.83, 14.06]
Subtotal (95% CI)		144		72	29.6%	2.82 [1.49, 5.32]
Total events	100		33			
Heterogeneity: Tau ² = 0.03; Chi ² = 2.16, df = 2 (P = 0.34); I ² = 7%						
Test for overall effect: Z = 3.20 (P = 0.001)						

1.15.14 Puerto Rico

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	2	0	2		Not estimable
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		2		2		Not estimable
Total events	0		0			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						

1.15.15 Rumänien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	6	7	1	3	1.0%	12.00 [0.49, 294.57]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		7		3	1.0%	12.00 [0.49, 294.57]
Total events	6		1			



Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.52$ ($P = 0.13$)

1.15.16 Ukraine

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	18	18	6	13	1.2%	42.69 [2.13, 856.61]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		18		13	1.2%	42.69 [2.13, 856.61]

Total events 18 6
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 2.45$ ($P = 0.01$)

1.15.17 Mexiko

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	9	13	4	8	3.2%	2.25 [0.37, 13.87]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		13		8	3.2%	2.25 [0.37, 13.87]

Total events 9 4
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.87$ ($P = 0.38$)

1.15.18 Italien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	7	8	1	5	1.1%	28.00 [1.35, 580.59]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		8		5	1.1%	28.00 [1.35, 580.59]

Total events 7 1
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 2.15$ ($P = 0.03$)

1.15.20 Brasilien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	19	24	6	13	4.9%	4.43 [1.02, 19.27]
Subtotal (95% CI)		24		13	4.9%	4.43 [1.02, 19.27]

Total events 19 6
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.99$ ($P = 0.05$)

1.15.21 Bulgarien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	7	10	6	7	1.7%	0.39 [0.03, 4.80]
Subtotal (95% CI)		10		7	1.7%	0.39 [0.03, 4.80]

Total events 7 6
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.74$ ($P = 0.46$)

1.15.22 Argentinien

Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	13	17	4	6	2.5%	1.63 [0.21, 12.42]
Subtotal (95% CI)		17		6	2.5%	1.63 [0.21, 12.42]

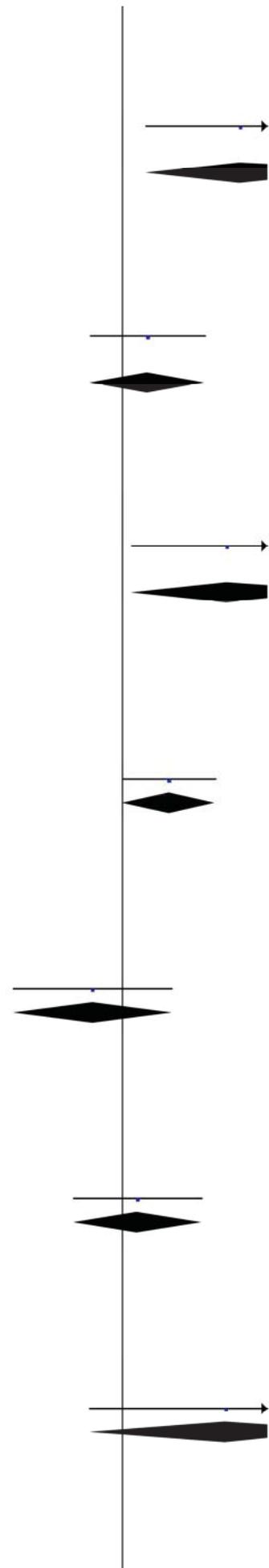
Total events 13 4
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.47$ ($P = 0.64$)

1.15.23 Slowakei

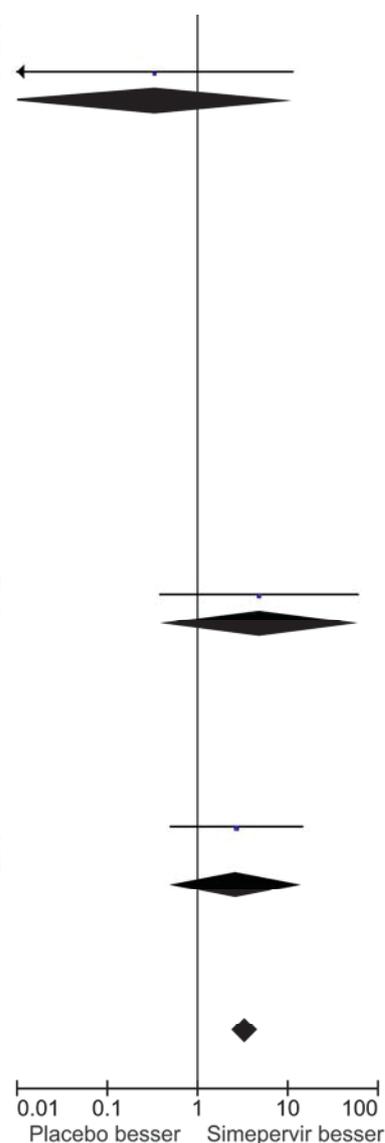
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	4	4	0	1	0.6%	27.00 [0.35, 2057.98]
Subtotal (95% CI)		4		1	0.6%	27.00 [0.35, 2057.98]

Total events 4 0
 Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.49$ ($P = 0.14$)

1.15.24 Niederlande



Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	3	4	3	3	0.8%	0.33 [0.01, 11.34]
Subtotal (95% CI)		4		3	0.8%	0.33 [0.01, 11.34]
Total events	3		3			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)						
1.15.25 Türkiye						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	5	5	2	2		Not estimable
Subtotal (95% CI)		5		2		Not estimable
Total events	5		2			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Not applicable						
1.15.26 Portugal						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0	0	0		Not estimable
Quest 2	8	9	5	8	1.7%	4.80 [0.38, 59.89]
Subtotal (95% CI)		9		8	1.7%	4.80 [0.38, 59.89]
Total events	8		5			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)						
1.15.27 UK						
Pillar	0	0	0	0		Not estimable
Quest 1	27	32	6	9	3.7%	2.70 [0.50, 14.53]
Quest 2	0	0	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)		32		9	3.7%	2.70 [0.50, 14.53]
Total events	27		6			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)						
Total (95% CI)		598		341	100.0%	3.43 [2.48, 4.75]
Total events	479		182			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 31.45, df = 35 (P = 0.64); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 7.46 (P < 0.00001)						
Test for subgroup differences: Chi ² = 18.59, df = 22 (P = 0.67). I ² = 0%						



Als Ersatz für Abbildung 70 auf Seite 229 im Originaldokument:

Abbildung 3: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Study or Subgroup	Mean Difference	SE	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
5.8.1 Australien					
Pillar	-50.3	50.8	1.3%	-50.30 [-149.87, 49.27]	
Quest 1	-44.3	21.6	4.3%	-44.30 [-86.64, -1.96]	
Quest 2	22.1	32.5	2.6%	22.10 [-41.60, 85.80]	
Subtotal (95% CI)			8.3%	-23.69 [-69.37, 21.99]	
Heterogeneity: Tau ² = 611.23; Chi ² = 3.13, df = 2 (P = 0.21); I ² = 36%					
Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)					
5.8.2 Österreich					
Pillar	-50.3	69.1	0.8%	-50.30 [-185.73, 85.13]	
Quest 1	0	0		Not estimable	
Quest 2	-1.5	31	2.8%	-1.50 [-62.26, 59.26]	
Subtotal (95% CI)			3.6%	-9.68 [-65.11, 45.76]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.42, df = 1 (P = 0.52); I ² = 0%					
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)					
5.8.3 Belgien					
Pillar	-26.1	39.1	2.0%	-26.10 [-102.73, 50.53]	
Quest 1	0	0		Not estimable	
Quest 2	-47.5	31.6	2.7%	-47.50 [-109.43, 14.43]	
Subtotal (95% CI)			4.8%	-39.04 [-87.21, 9.13]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.18, df = 1 (P = 0.67); I ² = 0%					
Test for overall effect: Z = 1.59 (P = 0.11)					
5.8.4 Kanada					
Pillar	8.4	50.6	1.3%	8.40 [-90.77, 107.57]	
Quest 1	5.8	26.1	3.5%	5.80 [-45.36, 56.96]	
Quest 2	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)			4.8%	6.35 [-39.12, 51.81]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I ² = 0%					
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.78)					
5.8.5 Deutschland					
Pillar	-56.6	32.3	2.7%	-56.60 [-119.91, 6.71]	
Quest 1	-40.6	47.6	1.5%	-40.60 [-133.89, 52.69]	
Quest 2	41.3	22.6	4.1%	41.30 [-3.00, 85.60]	
Subtotal (95% CI)			8.3%	-13.40 [-83.71, 56.92]	
Heterogeneity: Tau ² = 2714.37; Chi ² = 7.12, df = 2 (P = 0.03); I ² = 72%					
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)					
5.8.6 Dänemark					
Pillar	0	0		Not estimable	
Quest 1	0	0		Not estimable	
Quest 2	0	0		Not estimable	
Subtotal (95% CI)				Not estimable	
Heterogeneity: Not applicable					
Test for overall effect: Not applicable					
5.8.7 Spanien					
Pillar	-55.2	51.2	1.3%	-55.20 [-155.55, 45.15]	
Quest 1	-46.9	48.9	1.4%	-46.90 [-142.74, 48.94]	
Quest 2	-83.8	30.1	2.9%	-83.80 [-142.79, -24.81]	
Subtotal (95% CI)			5.6%	-69.96 [-114.89, -25.04]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.52, df = 2 (P = 0.77); I ² = 0%					
Test for overall effect: Z = 3.05 (P = 0.002)					
5.8.8 Frankreich					
Pillar	-69.8	35.8	2.3%	-69.80 [-139.97, 0.37]	
Quest 1	0	0		Not estimable	
Quest 2	-63	26	3.5%	-63.00 [-113.96, -12.04]	
Subtotal (95% CI)			5.8%	-65.35 [-106.58, -24.12]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.02, df = 1 (P = 0.88); I ² = 0%					
Test for overall effect: Z = 3.11 (P = 0.002)					

5.8.9 Norwegen

Pillar	-75.6	58.5	1.0%	-75.60 [-190.26, 39.06]
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			1.0%	-75.60 [-190.26, 39.06]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 1.29 (P = 0.20)

5.8.10 Neuseeland

Pillar	14.1	83.5	0.5%	14.10 [-149.56, 177.76]
Quest 1	0.9	43.7	1.7%	0.90 [-84.75, 86.55]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			2.2%	3.74 [-72.15, 79.62]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)

5.8.11 Polen

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-38.7	16.3	5.5%	-38.70 [-70.65, -6.75]
Subtotal (95% CI)			5.5%	-38.70 [-70.65, -6.75]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)

5.8.12 Russland

Pillar	3.4	30.6	2.9%	3.40 [-56.57, 63.37]
Quest 1	-59.7	17.8	5.1%	-59.70 [-94.59, -24.81]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			8.0%	-33.06 [-94.14, 28.02]

Heterogeneity: Tau² = 1364.20; Chi² = 3.18, df = 1 (P = 0.07); I² = 69%

Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)

5.8.13 USA

Pillar	-112	36.3	2.3%	-112.00 [-183.15, -40.85]
Quest 1	-13.4	13.9	6.1%	-13.40 [-40.64, 13.84]
Quest 2	-2.3	16.8	5.4%	-2.30 [-35.23, 30.63]
Subtotal (95% CI)			13.7%	-30.42 [-74.94, 14.10]

Heterogeneity: Tau² = 1078.93; Chi² = 7.68, df = 2 (P = 0.02); I² = 74%

Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)

5.8.14 Puerto Rico

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)				Not estimable

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Not applicable

5.8.15 Rumänien

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	74.7	29.2	3.1%	74.70 [17.47, 131.93]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			3.1%	74.70 [17.47, 131.93]

Heterogeneity: Not applicable

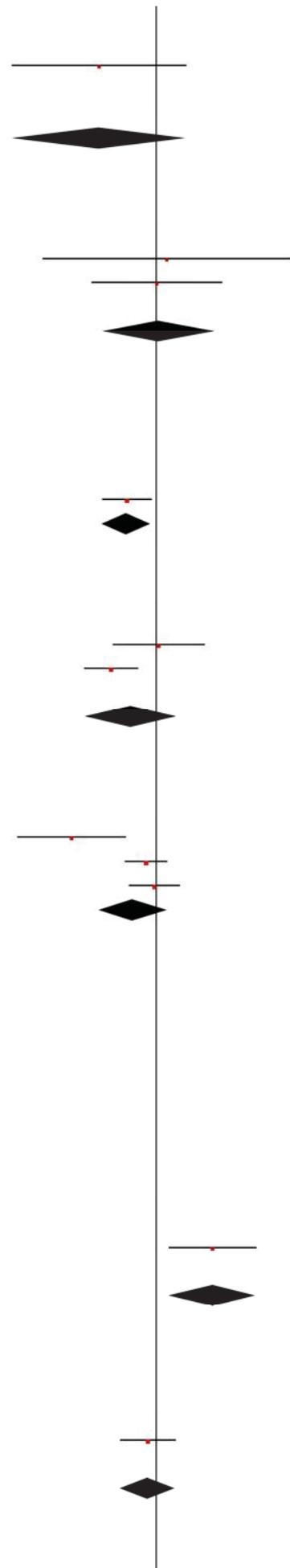
Test for overall effect: Z = 2.56 (P = 0.01)

5.8.16 Ukraine

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	-10.9	18.4	5.0%	-10.90 [-46.96, 25.16]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			5.0%	-10.90 [-46.96, 25.16]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.55)



5.8.17 Mexiko

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	-59.2	31.6	2.7%	-59.20 [-121.13, 2.73]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			2.7%	-59.20 [-121.13, 2.73]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.87$ ($P = 0.06$)

5.8.18 Italien

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	-4.6	43.3	1.7%	-4.60 [-89.47, 80.27]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			1.7%	-4.60 [-89.47, 80.27]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.11$ ($P = 0.92$)

5.8.20 Brasilien

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-13.9	23.6	3.9%	-13.90 [-60.16, 32.36]
Subtotal (95% CI)			3.9%	-13.90 [-60.16, 32.36]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.59$ ($P = 0.56$)

5.8.21 Bulgarien

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-51.5	28	3.2%	-51.50 [-106.38, 3.38]
Subtotal (95% CI)			3.2%	-51.50 [-106.38, 3.38]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.84$ ($P = 0.07$)

5.8.22 Algerien

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)				Not estimable

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Not applicable

5.8.23 Slowakei

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)				Not estimable

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Not applicable

5.8.24 Niederlande

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-30.7	60.5	1.0%	-30.70 [-149.28, 87.88]
Subtotal (95% CI)			1.0%	-30.70 [-149.28, 87.88]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.51$ ($P = 0.61$)

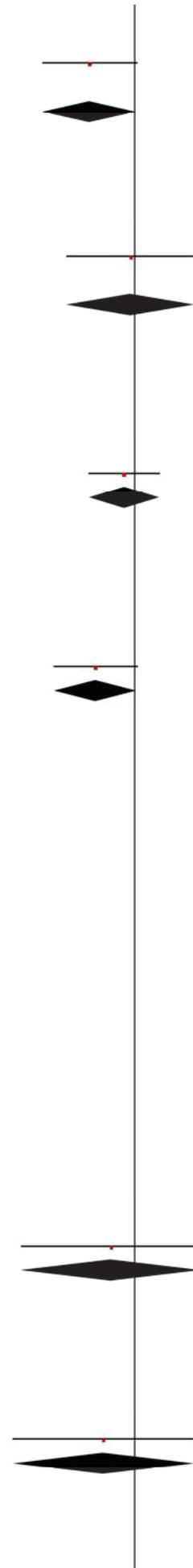
5.8.25 Türkei

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-41	61	1.0%	-41.00 [-160.56, 78.56]
Subtotal (95% CI)			1.0%	-41.00 [-160.56, 78.56]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.67$ ($P = 0.50$)

5.8.26 Portugal



Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	9	29.1	3.1%	9.00 [-48.03, 66.03]
Subtotal (95% CI)			3.1%	9.00 [-48.03, 66.03]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)

5.8.27 UK

Pillar	0	0		Not estimable
Quest 1	-41.5	25.8	3.6%	-41.50 [-92.07, 9.07]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			3.6%	-41.50 [-92.07, 9.07]

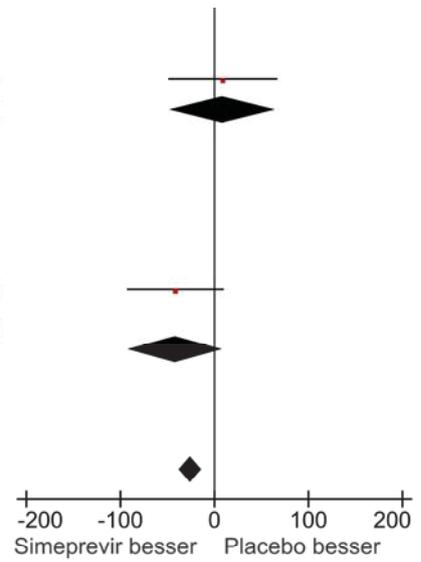
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)

Total (95% CI) **100.0%** **-25.35 [-37.79, -12.91]**

Heterogeneity: Tau² = 466.25; Chi² = 55.45, df = 35 (P = 0.02); I² = 37%

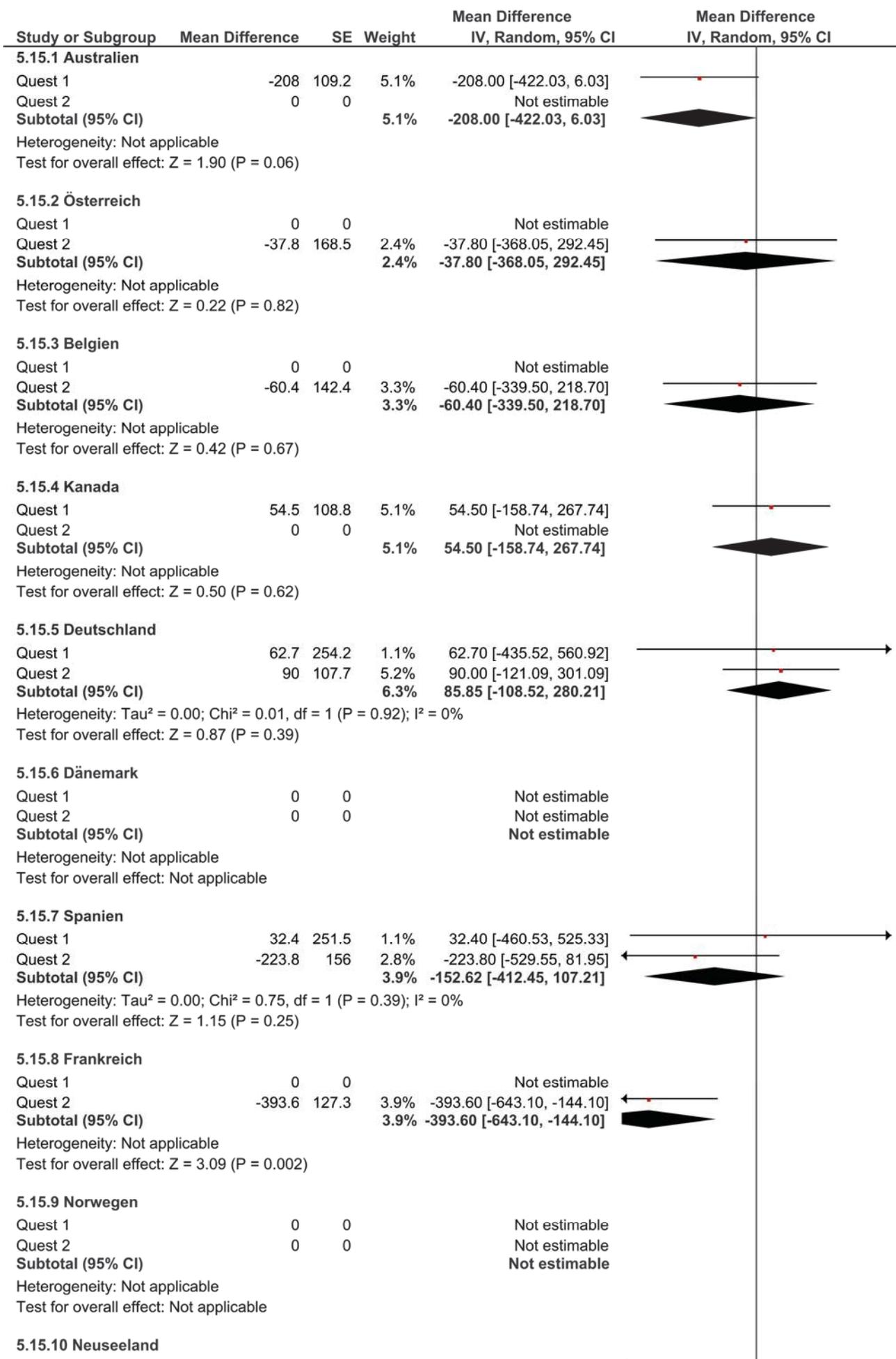
Test for overall effect: Z = 3.99 (P < 0.0001)

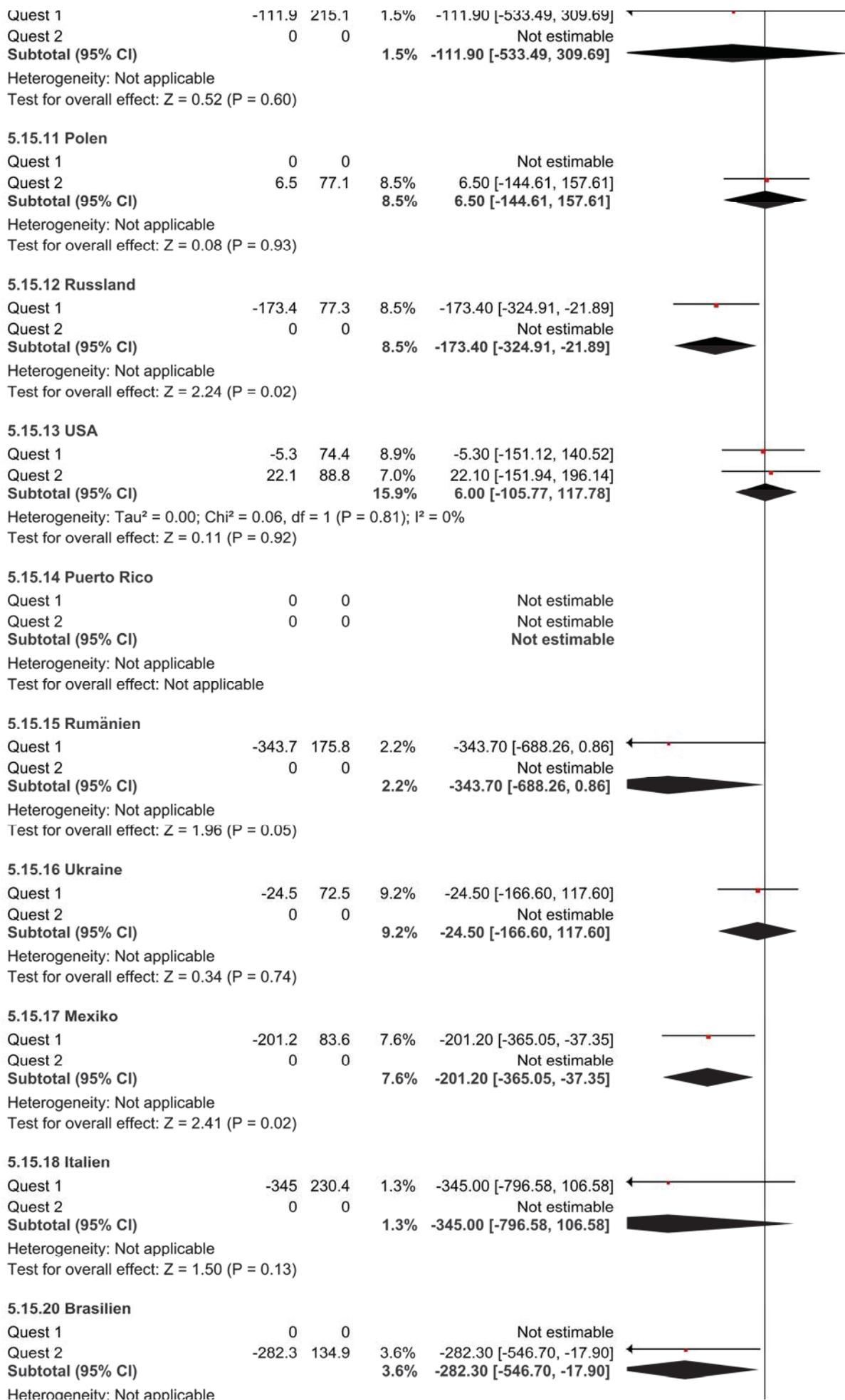
Test for subgroup differences: Chi² = 28.75, df = 21 (P = 0.12), I² = 27.0%



Als Ersatz für Abbildung 77 auf Seite 242 im Originaldokument:

Abbildung 4: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo





Test for overall effect: $Z = 2.09$ ($P = 0.04$)

5.15.21 Bulgarien

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-247.1	196.2	1.8%	-247.10 [-631.64, 137.44]
Subtotal (95% CI)			1.8%	-247.10 [-631.64, 137.44]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.26$ ($P = 0.21$)

5.15.22 Argentinien

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	29.1	138.3	3.4%	29.10 [-241.96, 300.16]
Subtotal (95% CI)			3.4%	29.10 [-241.96, 300.16]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.21$ ($P = 0.83$)

5.15.23 Slowakei

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)				Not estimable

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Not applicable

5.15.24 Niederlande

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-18.5	233.3	1.3%	-18.50 [-475.76, 438.76]
Subtotal (95% CI)			1.3%	-18.50 [-475.76, 438.76]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.08$ ($P = 0.94$)

5.15.25 Türkei

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	-135.6	439.7	0.4%	-135.60 [-997.40, 726.20]
Subtotal (95% CI)			0.4%	-135.60 [-997.40, 726.20]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.31$ ($P = 0.76$)

5.15.26 Portugal

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	23.4	195.5	1.8%	23.40 [-359.77, 406.57]
Subtotal (95% CI)			1.8%	23.40 [-359.77, 406.57]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.12$ ($P = 0.90$)

5.15.27 UK

Quest 1	34.1	155.6	2.8%	34.10 [-270.87, 339.07]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			2.8%	34.10 [-270.87, 339.07]

Heterogeneity: Not applicable

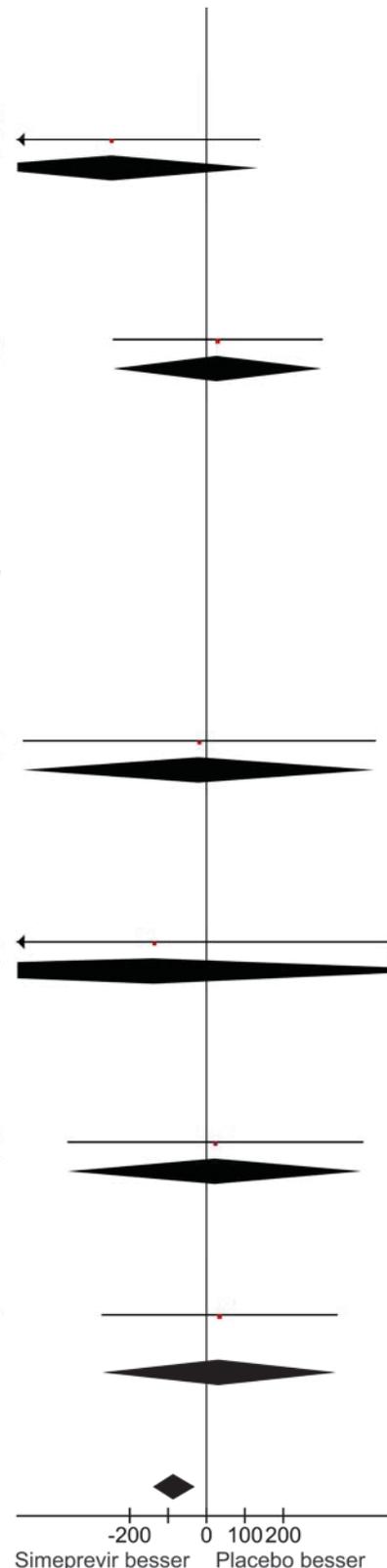
Test for overall effect: $Z = 0.22$ ($P = 0.83$)

Total (95% CI) 100.0% **-84.29 [-138.10, -30.48]**

Heterogeneity: $\tau^2 = 2907.94$; $\chi^2 = 28.74$, $df = 24$ ($P = 0.23$); $I^2 = 16\%$

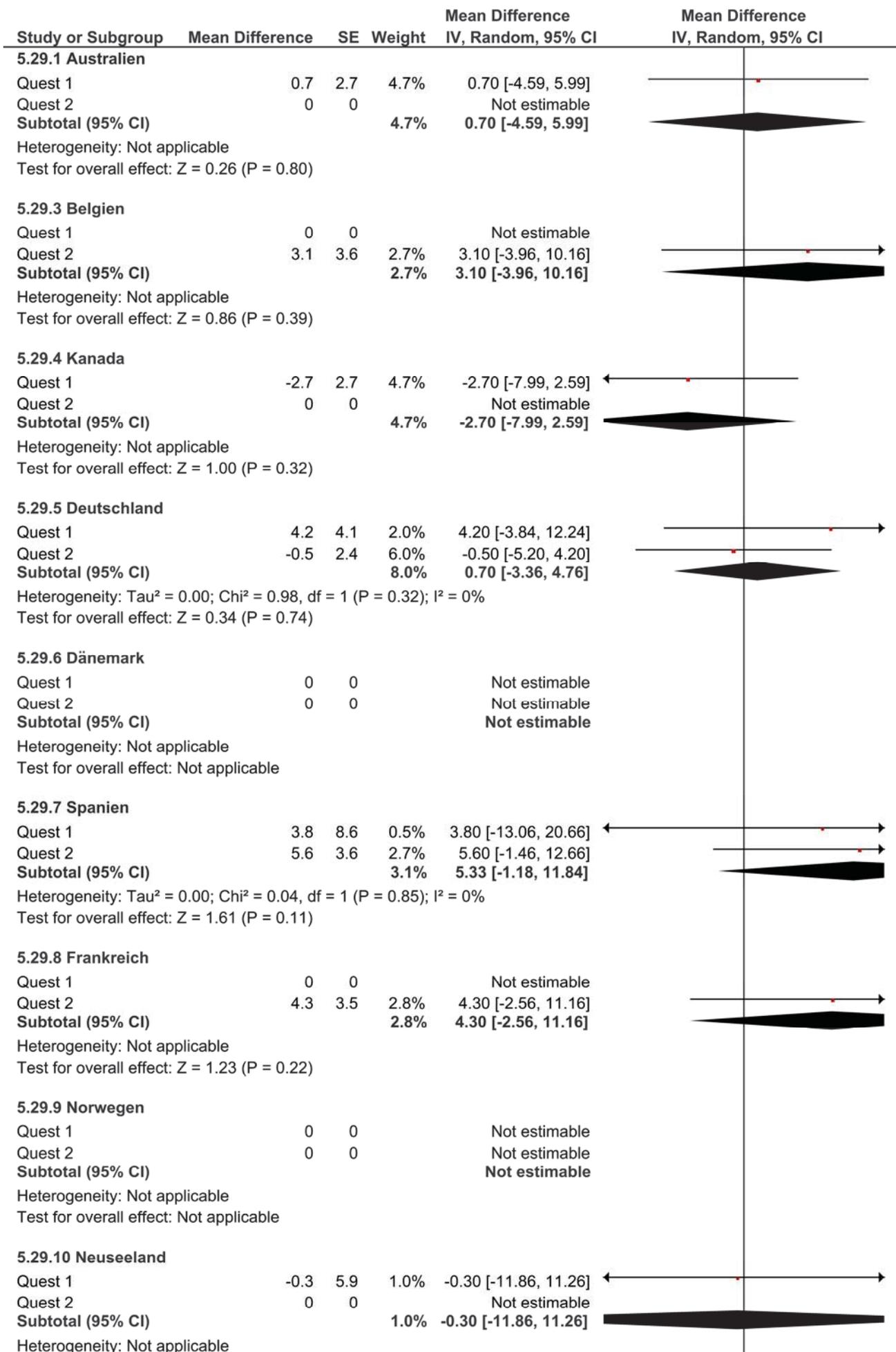
Test for overall effect: $Z = 3.07$ ($P = 0.002$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 27.92$, $df = 21$ ($P = 0.14$), $I^2 = 24.8\%$



Als Ersatz für Abbildung 91 auf Seite 270 im Originaldokument:

Abbildung 5: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo



Test for overall effect: $Z = 0.05$ ($P = 0.96$)

5.29.11 Polen

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	1.5	1.6	13.4%	1.50 [-1.64, 4.64]
Subtotal (95% CI)			13.4%	1.50 [-1.64, 4.64]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.94$ ($P = 0.35$)

5.29.12 Russland

Quest 1	5.9	1.7	11.9%	5.90 [2.57, 9.23]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			11.9%	5.90 [2.57, 9.23]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 3.47$ ($P = 0.0005$)

5.29.13 USA

Quest 1	1.3	2.2	7.1%	1.30 [-3.01, 5.61]
Quest 2	-0.1	2.6	5.1%	-0.10 [-5.20, 5.00]
Subtotal (95% CI)			12.2%	0.72 [-2.58, 4.01]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.17$, $df = 1$ ($P = 0.68$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.43$ ($P = 0.67$)

5.29.14 Puerto Rico

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)				Not estimable

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Not applicable

5.29.15 Rumänien

Quest 1	3.4	3.4	3.0%	3.40 [-3.26, 10.06]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			3.0%	3.40 [-3.26, 10.06]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.00$ ($P = 0.32$)

5.29.16 Ukraine

Quest 1	-0.3	1.8	10.6%	-0.30 [-3.83, 3.23]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			10.6%	-0.30 [-3.83, 3.23]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 0.17$ ($P = 0.87$)

5.29.17 Mexiko

Quest 1	3.1	3	3.8%	3.10 [-2.78, 8.98]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			3.8%	3.10 [-2.78, 8.98]

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.03$ ($P = 0.30$)

5.29.18 Italien

Quest 1	7.2	4.5	1.7%	7.20 [-1.62, 16.02]
Quest 2	0	0		Not estimable
Subtotal (95% CI)			1.7%	7.20 [-1.62, 16.02]

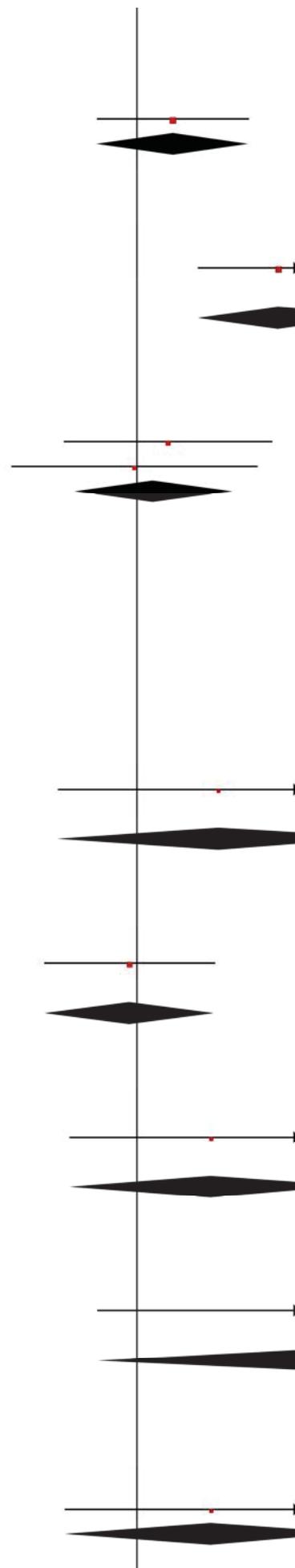
Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: $Z = 1.60$ ($P = 0.11$)

5.29.19 Österreich

Quest 1	0	0		Not estimable
Quest 2	3.1	3.1	3.6%	3.10 [-2.98, 9.18]
Subtotal (95% CI)			3.6%	3.10 [-2.98, 9.18]

Heterogeneity: Not applicable



Test for overall effect: $Z = 1.00$ ($P = 0.32$)

5.29.20 Brasilien

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	1.6	2.8	4.4%	1.60	[-3.89, 7.09]
Subtotal (95% CI)			4.4%	1.60	[-3.89, 7.09]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.57$ ($P = 0.57$)

5.29.21 Bulgarien

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	1.9	4.1	2.0%	1.90	[-6.14, 9.94]
Subtotal (95% CI)			2.0%	1.90	[-6.14, 9.94]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.46$ ($P = 0.64$)

5.29.22 Argentinien

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	22.1	32.5	0.0%	22.10	[-41.60, 85.80]
Subtotal (95% CI)			0.0%	22.10	[-41.60, 85.80]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.68$ ($P = 0.50$)

5.29.23 Slowakei

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	0	0			Not estimable
Subtotal (95% CI)					Not estimable

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Not applicable

5.29.24 Niederlande

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	-2.4	6.9	0.7%	-2.40	[-15.92, 11.12]
Subtotal (95% CI)			0.7%	-2.40	[-15.92, 11.12]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.35$ ($P = 0.73$)

5.29.25 Türkei

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	-0.3	7.6	0.6%	-0.30	[-15.20, 14.60]
Subtotal (95% CI)			0.6%	-0.30	[-15.20, 14.60]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.04$ ($P = 0.97$)

5.29.26 Portugal

Quest 1	0	0			Not estimable
Quest 2	-0.1	3.4	3.0%	-0.10	[-6.76, 6.56]
Subtotal (95% CI)			3.0%	-0.10	[-6.76, 6.56]

Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.03$ ($P = 0.98$)

5.29.27 UK

Quest 1	9	4.1	2.0%	9.00	[0.96, 17.04]
Quest 2	0	0			Not estimable
Subtotal (95% CI)			2.0%	9.00	[0.96, 17.04]

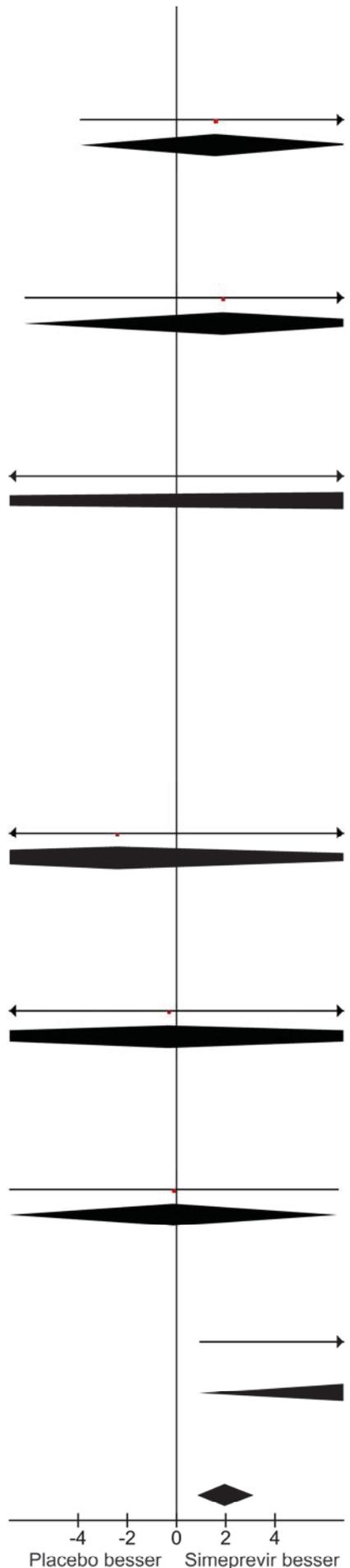
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 2.20$ ($P = 0.03$)

Total (95% CI)			100.0%	2.02	[0.87, 3.17]
-----------------------	--	--	---------------	-------------	---------------------

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 20.07$, $df = 24$ ($P = 0.69$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 3.44$ ($P = 0.0006$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 18.88$, $df = 21$ ($P = 0.59$), $I^2 = 0\%$



2.1.4 Ergänzung zu Abschnitt 4.3.2.3.2- Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Der Datenschnitt für die Studie COSMOS (18. November 2013) wurde in Tabelle 4-165 (Seite 514 des Originaldokumentes) ergänzt.

Tabelle 2-3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion						
TMC435-TiDP16-C212	Einarmige, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> Erwachsene (18-70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1)	N=106 Simeprevir+PegIFN α -2a+RBV bis Woche 12 Danach PegIFN α -2a+RBV (ohne Simeprevir) für Non-Responder sowie Patienten mit Zirrhose bis Woche 48 und für therapienaive Patienten sowie Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des RGT-Kriteriums	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 20. September 2011 Ende: 28. August 2013 durchgeführt in 39 Zentren in 7 Ländern.	primärer Endpunkt: Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, klinische Labordaten, Vitalparameter und körperliche Befunde <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4						
RESTORE	Einarmige, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	Erwachsene (18-70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 4) Therapienaive Patienten oder Vorbehandlung mit PegIFN α -2a oder PegIFN α -2b in Kombination mit RBV (mindestens ein Behandlungszyklus)	N=107 Simeprevir+PegIFN α -2a+RBV bis Woche 12 Danach PegIFN α -2a+RBV (ohne Simeprevir) für Non-Responder bis Woche 48 und für therapienaive Patienten sowie Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des RGT-Kriteriums	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 16. Februar 2012 Ende: Studie laufend (letzter Datenschnitt: 3. Januar 2014) durchgeführt in 8 Zentren in 2 Ländern	<u>primärer Endpunkt:</u> Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)						
COSMOS	Randomisierte (4 verschiedene Behandlungsarme, alle mit Simeprevir), offene multizentrische Phase-IIa-Studie	Erwachsene Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion	<u>Kohorte 1*</u> : 24 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir+RBV: n=24 24 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir: n=15 12 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir+RBV: n=27 12 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir: n=14	Screening-Phase: 6 Wochen 12 oder 24-wöchige Behandlungsphase Nachbehandlungsphase: bis zu 48 Wochen	Laufende Studie; Start: Januar 2012 (letzter Datenschnitt: 18. November 2013) <u>Kohorte 1:</u> durchgeführt an 20 Zentren in den USA <u>Kohorte 2:</u> durchgeführt an 21 Zentren n den USA	<u>primärer Endpunkt:</u> Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Unerwünschte Ereignisse
		<u>2 Kohorten</u> <u>Kohorte 1:</u> Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose; <u>Kohorte 2:</u> Null-Responder mit fortgeschrittener Leberfibrose und therapienaive Patienten	<u>Kohorte 2*</u> : 24 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir+RBV: n=30 24 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir: n=16 12 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir+RBV: n=27 12 Wochen Simeprevir+ Sofosbuvir: n=14			
RGT=response-guided treatment; RBV=Ribavirin; PegIFNα=Peginterferon alfa *Dargestellt ist die ITT-Population (randomisierte Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): In Kohorte 1 wurde ein Patient randomisiert, der nicht behandelt wurde.						

2.1.5 Ergänzung zu Abschnitt 4.7- Referenzliste

- [1] Bressler, B. L., Guindi, M., Tomlinson, G., et al. 2003. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(3), 639-44.
- [2] European Association for the Study of the Liver. 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55(2), 245-64.
- [3] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol*, 50(1), 57-72.
- [4] Thomas, D. L., Thio, C. L., Martin, M. P., et al. 2009. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 798-801.
- [5] Thompson, A. J., Muir, A. J., Sulkowski, M. S., et al. 2010. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 139(1), 120-9 e18.

3 Modul 5- Nachgereichte Angaben zu den am 21.05.2014 eingereichten Unterlagen gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

3.1.1 Volltexte in der Referenzliste für Modul 3A, Abschnitt 3.3

Die Ergänzung von Modul 3, Abschnitt 3.3, erfordert die Ergänzung der folgenden Referenzen:

Dateiname:

03_Lauer-Fischer_2014.pdf

04_MSD_2013.pdf

M3A_3.3_Ergänzung.ris

Ablage:

Nachreichung an G-BA\ Volltexte Modul3A Ergänzung

3.1.2 Volltexte in der Referenzliste für Modul 4A

Die Ergänzung von Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.2.1, erfordert die Ergänzung der folgenden Referenzen:

Dateiname:

01_Bressler_2003.pdf

04_Thomas_2009.pdf

05_Thomspson_2010.pdf

M4A_4.7_Ergänzung.ris

Ablage:

Nachreichung an G-BA\ Volltexte Modul4A Ergänzung

3.1.3 Studienberichte

Folgende Dokumente sind nicht öffentlich und unterliegen dem Betriebs- und Geschäftsgeheimnis.

Dateiname: