

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Daclatasvir (Daklinza)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	22
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	24
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	40
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	47

## 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 .....	21
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 1, Therapie-naiv, ohne Zirrhose) .....	25
Tabelle 1-9: Vergleich der SVR-Raten (GT 1, Therapie-naiv, ohne Zirrhose) .....	25
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der UE aus dem MAIC .....	27
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 1, vorbehandelt, ohne Zirrhose).....	28
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 2, Therapie-naiv, ohne Zirrhose) .....	28
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 3, Therapie-naiv, ohne Zirrhose) .....	29
Tabelle 1-14: Vergleich der SVR-Raten (GT 4, Therapie-naiv, ohne Zirrhose) .....	29
Tabelle 1-15: Vergleich der SVR-Raten (GT 4, Therapie-naiv, mit Zirrhose).....	30
Tabelle 1-16: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	40
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	40
Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	43
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BOC	Boceprevir
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAA	direkt antiviral wirkende Substanz (direct acting antivirals)
DCV	Daclatasvir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
ITT	intention to treat
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
NS5A	Nicht-Strukturprotein 5A
PEG-IFN(a)	pegyliertes Interferon (alfa)
P-gp	P-Glycoprotein-Transporter
PI	Proteaseinhibitor
RBV	Ribavirin
RNA	Ribonukleinsäure
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TVR	Telaprevir
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZN	Zusatznutzen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Arnulfstr. 29 D - 80636 München

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

<b>Name:</b>	Dierk Neugebauer
<b>Position:</b>	Director Market Access
<b>Adresse:</b>	Arnulfstr. 29 D - 80636 München
<b>Telefon:</b>	+49 89 121 42 150
<b>Fax:</b>	+49 89 121 42 262
<b>E-Mail:</b>	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol Myers Squibb Pharma EEIG
<b>Anschrift:</b>	Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Daclatasvir
<b>Handelsname:</b>	Daklinza
<b>ATC-Code:</b>	J05AX14 (vorläufig)

*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)*

Daclatasvir (DCV) ist der erste zugelassene Vertreter in der neuen Substanzklasse der Hepatitis C-Virus (HCV) Nicht-Strukturprotein 5A (NS5A) Inhibitoren. DCV ist eine direkt antiviral wirkende Substanz (DAA), die sowohl die Bildung des Replikationskomplexes als auch die Assemblierung neuer Virionen gezielt hemmt.

Die Basis der meisten zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung der Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion sind Interferon (IFN) und Ribavirin (RBV), Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind. Neben der Daclatasvir (DCV)-basierten Therapie in Kombination mit anderen Wirkstoffen, ist die duale Therapie mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFN $\alpha$ ) und RBV, die Proteaseinhibitor (PI)-basierte Triple-Therapie mit Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR), PEG-IFN $\alpha$  und RBV, sowie die Simeprevir- (SMV) und die Sofosbuvir (SOF)-basierte Therapie zugelassen.

Die Kombination aus DCV und SOF ist die erste IFN- und RBV-freie Therapie die für die Behandlung von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp (GT) 1-, 2- und 4-Infektion zugelassen ist unabhängig davon ob IFN-Kontraindikationen vorliegen. In klinischen Studien mit DCV, zeigten sich keine für das Medikament spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen.



Mit der Zulassung von DCV in Kombination mit SOF steht eine IFN-freie Therapieoption auch für Patienten mit HCV-GT 3-Infektion und für Patienten, die auf eine vorangegangene PI-basierte Triple-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben, zur Verfügung. Für letztere Patienten waren bislang keine Therapieoptionen verfügbar.

### 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	22.08.2014	A
<b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b>  Die Behandlung mit Daklinza sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahren ist.  <u>Dosierung</u>  Die empfohlene Dosis von Daklinza ist 60 mg einmal täglich, zum Einnehmen. Daklinza kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.  Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Daklinza sollten auch die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der anderen Arzneimittel des Regimes zurate gezogen werden.  Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer finden sich in Tabelle 1 unten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Tabelle 1: Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza**

<b>HCV-Genotyp und Patientenpopulation*</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	12 Wochen  Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltete, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	24 Wochen  Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen.  Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden.
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder behandlungserfahren	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 4	Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin	24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24-48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin  Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle 3 Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daklinza nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.
--	--	---

\* Für das 12-wöchige Behandlungsregime Daklinza + Sofosbuvir liegen nur Daten für therapienaive Patienten mit Genotyp 1-Infektion vor. Für Daklinza + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin liegen Daten für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ( $\geq$ F3) ohne Zirrhose vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene Anwendung von Daklinza + Sofosbuvir bei Genotyp 4-Infektion beruht auf einer Extrapolation der Genotyp 1-Daten. Für das Regime von Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Daklinza ist abhängig vom Körpergewicht (1.000 mg bei Patienten  $<$  75 kg und 1.200 mg bei Patienten  $\geq$  75 kg).

#### *Dosierungsänderung, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung*

Eine Dosierungsänderung von Daklinza zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn eine der Komponenten des Regimes wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, darf Daklinza nicht als Monotherapie angewendet werden.

Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von Daklinza mit Sofosbuvir.

#### *Behandlungsabbruch bei Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung mit Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin*

Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response) erreichen. Deswegen wird bei diesen Patienten ein Behandlungsabbruch empfohlen. Die HCV-RNA-Grenzwerte, bei denen ein Behandlungsabbruch erfolgen sollte (d.h. Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

#### **Tabelle 2: Abbruchkriterien bei Patienten, die Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, mit ungenügendem virologischen Ansprechen während der Behandlung**

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: $>$ 1000 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 12: $\geq$ 25 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 24: $\geq$ 25 I.E./ml	Absetzen von Peginterferon alfa und Ribavirin (die Behandlung mit Daklinza ist mit Woche 24 beendet)

*Dosierungsempfehlungen für Begleitmedikation**Starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (CYP3A4)*

Die Daklinza-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird.

*Moderate Induktoren von CYP3A4*

Die Daklinza-Dosis sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit moderaten Induktoren von CYP3A4 angewendet wird. Siehe Abschnitt 4.5.

*Versäumte Dosen*

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie eine versäumte Dosis Daklinza sobald wie möglich nachholen sollten, wenn sie sich innerhalb von 20 Stunden daran erinnern. Wenn sie sich jedoch später als 20 Stunden nach dem geplanten Einnahmezeitpunkt daran erinnern, sollte diese Dosis ausgelassen und mit der nächsten Dosis zum geplanten Zeitpunkt fortgefahren werden.

*Spezielle Patientenpopulationen**Ältere Menschen*

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Nierenfunktionsstörung*

Die Dosis von Daklinza muss bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

*Leberfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, score 5-6), mittlerer (Child-Pugh B, score 7-9) oder schwerer (Child-Pugh C, score  $\geq 10$ ) Leberfunktionsstörung. Daklinza wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

*Art der Anwendung*

Daklinza wird mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtabletten sollten nicht gekaut oder zerbrochen werden, da der Wirkstoff unangenehm schmeckt.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Daklinza darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

Allgemein

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Daklinza und Sofosbuvir wurde in einer Studie mit begrenzter Größe, die keine Patienten mit Zirrhose einschloss, untersucht. Es laufen weitere Studien mit dieser Kombination.

Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen

Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zu Angaben zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Daklinza bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und kompensierter Zirrhose bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der geeignetsten Anwendung von Daklinza (Anwendungsdauer, Rolle von Ribavirin) bei diesen Patienten.

Aufgrund von Limitierungen in der pivotalen Studie bleiben viele Unsicherheiten hinsichtlich der wirksamsten Anwendungsweise von Daklinza zur Behandlung der Infektion mit Genotypen 2 und 3 und, wie das Behandlungsregime entsprechend wichtiger Faktoren, die das virologische Ansprechen beeinflussen können, anzupassen ist.

Obwohl dies nicht bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert sind, untersucht wurde, ist zu erwarten, dass die Kombination von Daklinza und Sofosbuvir eine ähnliche Wirksamkeit bei Genotyp 4 wie bei Genotyp 1 hat. Diese Einschätzung beruht auf der antiviralen Aktivität *in-vitro* und auf verfügbaren klinischen Daten von Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

Daklinza wurde nicht bei Patienten untersucht, die mit dem HCV-Genotyp 5 oder 6 infiziert sind und es kann keine Empfehlung für ein Behandlungsregime gegeben werden.

Dekompensierte Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurde nicht nachgewiesen.

Erneute Behandlung mit Daclatasvir

Die Wirksamkeit von Daklinza als Bestandteil eines Wiederbehandlungsregimes bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber einem NS5A-Inhibitor wurde nicht nachgewiesen.

Schwangerschaft und Anforderungen an die Empfängnisverhütung

Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn Daklinza zusammen mit Ribavirin angewendet wird, gelten die Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin. Bei allen Tierarten, die Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifikante teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen nachgewiesen. Deshalb muss mit äußerster Sorgfalt darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu verhüten (siehe die Fachinformation /Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ribavirin).

Patienten mit Organtransplantaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder einer anderen Organtransplantation wurde nicht nachgewiesen.

Koinfektion mit HCV/HIV (Humanes Immundefizienz Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HIV koinfiziert sind, wurde nicht nachgewiesen.

Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, wurde nicht untersucht.

Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vor. In den klinischen Studien mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren keine Unterschiede in den Ansprechraten von älteren und jüngeren Patienten feststellbar.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimitteln beeinflussen und andere Arzneimitteln können die Konzentration von Daclatasvir beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.3 bezüglich einer Liste von Arzneimitteln, deren gemeinsame Anwendung mit Daklinza wegen eines möglichen Wirksamkeitsverlustes kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 4.5 bezüglich gesicherter oder anderer möglicherweise relevanter Arzneimittel-Wechselwirkungen.

Kinder und Jugendliche

Daklinza wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe bisher nicht erwiesen ist.

Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Daklinza

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

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Daclatasvir ist ein Inhibitor des Nichtstrukturproteins 5A (NS5A), eines multifunktionellen Proteins, das ein wesentlicher Bestandteil des HCV-Replikationskomplexes ist. Daclatasvir hemmt sowohl die virale RNA-Replikation wie auch die Virus Assembly.

Antivirale Aktivität in Zellkultur

Daclatasvir ist ein Inhibitor der HCV-Genotypen 1a- und -1b-Replikation in zellbasierten Replikon-Assays mit effektiven Konzentrationen (50% Reduktion, EC<sub>50</sub>) von 0,003-0,050 bzw. 0,001-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,009 nM je nach Assay-Verfahren. Die  $EC_{50}$ -Werte von Daclatasvir in den Replikon-Assays betragen 0,003-1,25 nM für die Genotypen 3a, 4a, 5a und 6a und 0,034-19 nM für den Genotyp 2a sowie 0,020 nM für den infektiösen Genotyp 2a-(JFH-1)-Virus.

Daclatasvir zeigte additive bis synergistische Interaktionen mit Interferon alfa, HCV-Nichtstrukturprotein 3 (NS3) Proteaseinhibitoren, HCV-Nichtstrukturprotein 5B (NS5B) nicht-nukleosidischen Inhibitoren und HCV-NS5B-Nucleosidanaloga in Untersuchungen dieser Kombinationen in zellbasierten HCV-Replikonsystemen. Es wurde kein Antagonismus der antiviralen Aktivität beobachtet.

Es wurde keine klinisch relevante antivirale Aktivität gegen eine Reihe von RNA- und DNA-Viren, einschließlich HIV beobachtet. Dies bestätigt, dass Daclatasvir, das ein HCV-spezifisches Target inhibiert, hochselektiv für HCV ist.

Resistenz in Zellkultur

Substitutionen, die bei den Genotypen 1-4 für Resistenz gegenüber Daclatasvir verantwortlich sind, wurden in einem zellbasierten Replikonsystem in der N-terminalen 100-Aminosäurenregion von NS5A identifiziert. L31V und Y93H waren häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1b, während M28T, L31V/M, Q30E/H/R und Y93C/H/N häufig beobachtete Resistenz-Substitutionen beim Genotyp 1a waren. Diese Substitutionen verursachen eine geringgradige Resistenz ( $EC_{50} < 1$  nM) für den Genotyp 1b und eine höhergradige Resistenz für den Genotyp 1a ( $EC_{50}$  bis zu 350 nM). Die resistentesten Varianten mit einer Einzel-Aminosäuren-Substitution waren beim Genotyp 2a F28S ( $EC_{50} > 300$  nM) und beim Genotyp 3a Y93H ( $EC_{50} > 1.000$  nM). Polymorphismen beim Genotyp 4a schienen die Wirksamkeit von Daclatasvir nicht zu beeinträchtigen ( $EC_{50}$  0,007-0,0013 nM); Änderungen an den Aminosäuren 30 und 93 waren die am häufigsten beobachteten Varianten und die Resistenzgrade waren gering- bis mäßiggradig ( $EC_{50}$  0,9-16 nM).

Kreuzresistenz

HCV-Replikons mit Substitutionen, die Resistenz gegen Daclatasvir vermitteln, blieben vollständig empfindlich gegenüber Interferon alfa und anderen Anti-HCV-Wirkstoffen mit andersartigen Wirkmechanismen wie z.B. NS3-Protease- und (Nukleosidische und Nicht-nukleosidische) NS5B-Polymerase-Inhibitoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In den klinischen Studien von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden die HCV-RNA-Plasmakonzentrationen mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze (LLOQ, lower limit of quantification) des Tests lag bei 25 I.E./ml. SVR (sustained virologic response) war der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate. Diese war definiert als HCV-RNA-Konzentration unter LLOQ 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12) in den Studien AI444040 und AI444042 und als HCV-RNA nicht-nachweisbar in Woche 24 nach Behandlungsende (SVR24) in der Studie AI444010.

Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir (60 mg einmal täglich) in Kombination mit Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) mit oder ohne Ribavirin bei der Behandlung einer chronischen



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Infektion mit HCV vom Genotyp 1, 2, oder 3 wurden in einer offenen randomisierten Studie (AI444040) bei 211 Erwachsenen ohne Zirrhose untersucht. Unter den 167 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 waren 126 therapienaiv und 41 hatten auf eine vorausgegangene Behandlung mit einem Proteaseinhibitor-(PI)-Regime (Boceprevir oder Telaprevir) nicht angesprochen. Alle 44 Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 (n=26) oder 3 (n=18) waren therapienaiv.

Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei 82 therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1 und 24 Wochen bei allen anderen Patienten in dieser Studie. Die 211 Patienten waren im Mittel 54 Jahre (Bereich: 20 bis 70) alt, 83% waren Weiße, 12% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 2% Asiaten und 20% waren Hispanos oder Latinos. Der mittlere Score im FibroTest (ein validierter nicht-invasiver diagnostischer Assay) betrug 0,460 (Bereich: 0,03 bis 0,89). Die Konversion des FibroTest-Scores in den entsprechenden METAVIR-Score legt nahe, dass 35% aller Patienten (49% der Patienten mit vorausgegangenem PI-Versagen, 30% der Patienten mit Genotyp 2 oder 3) eine Leberfibrose vom Grad  $\geq$ F3 hatten. Die meisten Patienten in dieser Studie (71%, einschließlich 98% der vorausgegangene PI-Versager) hatten IL-28B rs12979860 Nicht-CC-Genotypen.

SVR12 wurde von 99% der Patienten mit HCV-Genotyp 1, von 96% der Patienten mit Genotyp 2 und von 89% der Patienten mit Genotyp 3 erreicht (siehe Tabelle 5 und 6). Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (die Viruslastbestimmung in der Woche 4 ergab, dass mehr als 97% der Patienten auf die Behandlung ansprachen) und war nicht abhängig vom HCV-Subtyp (1a/1b), IL28B-Genotyp oder der Anwendung von Ribavirin. Unter den therapienaiven Patienten mit HCV-RNA-Ergebnissen sowohl von Nachbeobachtungswoche 12 als auch in Woche 24 lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 unabhängig von der Behandlungsdauer bei 99,5%.

Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 1, die eine 12-wöchige Behandlung erhielten, zeigten ein ähnliches Ansprechen wie diejenigen, die 24 Wochen lang behandelt wurden (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir, HCV-Genotyp 1**

	therapienaiv			nach Versagen einer vorausgegangenen Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir		
	Daclatasvir + Sofosbuvir	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin	Alle	Daclatasvir + Sofosbuvir	Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin	Alle
	N=70	N=56	N=126	N=21	N=20	N=41
Behandlungs-ende HCV-RNA nicht nachweisbar	70 (100%)	56 (100%)	126 (100%)	19 (91%)	19 (95%)	38 (93%)
SVR12 (insgesamt)*	70 (100%)	55 (98%)*	125 (99%)*	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
12 Wochen Behandlungsdauer	41/41 (100%)	40/41 (98%)	81/82 (99%)	--	--	--

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

24 Wochen Behandlungs- dauer	29/29 (100%)	15/15 (100%)	44/44 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
≥ F3 Leber- fibrose	--	--	41/41 (100%)	--	--	20/20 (100%)
* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war. Für einen therapienaiven Patienten fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.						
<b>Tabelle 6: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir für 24 Wochen; therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2 oder 3</b>						
	<b>Genotyp 2</b>			<b>Genotyp 3</b>		
	<b>Daclatasvir + Sofosbuvir N=17</b>	<b>Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N=9</b>	<b>alle mit Genotyp 2 Infizierten N=26</b>	<b>Daclatasvir + Sofosbuvir N=13</b>	<b>Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin N=5</b>	<b>alle mit Genotyp 3 Infizierten N=18</b>
Behandlungsende						
HCV-RNA nicht nachweisbar	17 (100%)	9 (100%)	26 (100%)	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
SVR12*	17 (100%)	8 (89%)*	25 (96%)*	11 (85%)	5 (100%)	16 (89%)
≥ F3 Leberfibrose			8/8 (100%)			5/5 (100%)
<b>Virologisches Versagen</b>						
Virologischer Durchbruch **	0	0	0	1 (8%)	0	1 (6%)
Rückfall **	0	0	0	1/11 (9%)	0	1/16 (6%)
* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war. Für einen Patient infiziert mit Genotyp 2 fehlten sowohl die Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende als auch zu Woche 24.						
** Der Patient erfüllte die ursprünglich im Protokoll definierten Kriterien für einen virologischen Durchbruch (bestätigter HCV RNA-Wert <LLOQ, nachweisbar in der Behandlungswoche 8). Rückfall war definiert als HCV-RNA ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach HCV-RNA < LLOQ am Behandlungsende. Rückfall beinhaltet alle Beobachtungen bis zur Nachbeobachtungswoche 24.						
<i>Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin:</i>						
In den randomisierten, doppelblinden Studien AI444042 und AI444010 wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV) bei der Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei therapienaiven Erwachsenen mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) untersucht.						

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Studie AI444042 waren Patienten, die mit HCV-Genotyp 4 infiziert waren, in Studie AI444010 Patienten infiziert mit Genotypen 1 oder 4, eingeschlossen.

AI444042: Patienten erhielten Daclatasvir (60 mg einmal täglich; n=82) oder Placebo (n=42) plus pegIFN/RBV über 24 Wochen. Patienten im Daclatasvir-Behandlungsarm, die nicht sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht hatten, und alle Patienten aus dem Placebo-Behandlungsarm wurden weitere 24 Wochen mit pegIFN/RBV behandelt. Die behandelten Patienten waren im Mittel 49 Jahre (Bereich: 20 bis 71) alt, 77% waren Weiße, 19% Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung und 4% waren Hispanos oder Latinos. Zehn Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose und 75% der Patienten waren vom IL-28B rs12979860 non-CC Genotyp. Die Ergebnisse der Studie AI444042 sind in Tabelle 7 dargestellt. Das Ansprechen auf die Behandlung erfolgte schnell (in der Behandlungswoche 4 hatten 91% der mit Daclatasvir behandelten Patienten HCV RNA <LLOQ). Die SVR12-Raten waren höher bei Patienten mit IL-28B CC Genotyp als bei Patienten mit non-CC Genotypen und bei Patienten mit HCV-Ausgangslast unter 800.000 I.E. /ml, aber durchgängig in allen Untergruppen höher bei mit Daclatasvir behandelten Patienten als bei Placebo-behandelten Patienten.

AI444010: Patienten erhielten Daclatasvir 60 mg einmal täglich (n=158) oder Placebo (n=78) plus pegIFN/RBV bis einschließlich Woche 12. Patienten, die der Daclatasvir-Behandlungsgruppe (60 mg einmal täglich) zugeteilt waren und bei denen in der Woche 4 HCV-RNA <LLOQ und in der Woche 10 HCV-RNA nicht nachweisbar waren, wurden dann randomisiert für weitere 12 Wochen Behandlungsdauer entweder Daclatasvir 60 mg + pegIFN/RBV oder Placebo + pegIFN/RBV zugeteilt, für eine gesamte Behandlungsdauer von 24 Wochen. Patienten, die ursprünglich entweder Placebo zugeteilt waren oder die unter Daclatasvir-Behandlung in Woche 4 nicht HCV-RNA<LLOQ erreichten und auch in Woche 10 nicht unter die HCV-RNA Nachweisgrenze kamen, setzten die Behandlung mit pegIFN/RBV für insgesamt 48 Wochen Behandlungsdauer fort. Das mittlere Alter der Patienten in dieser Studie betrug 50 Jahre (Bereich: 18 bis 67). 79% der Patienten waren Weiße, 13% waren Schwarze/Amerikaner afrikanischer Abstammung, 1% waren Asiaten und 9% waren Hispanos oder Latinos. Sieben Prozent der Patienten hatten eine kompensierte Zirrhose; 92% hatten den HCV-Genotyp 1 (72% 1a und 20% 1b) und 8% hatten den HCV-Genotyp 4; 65% der Patienten hatten IL-28B rs12979860 non-CC-Genotypen.

Die Ergebnisse der Studie AI444010 für die Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert waren, sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei Genotyp 1 betragen die SVR12-Raten 64% (54% bei 1a und 84% bei 1b) bei Patienten, die mit Daclatasvir + pegIFN/RBV behandelt wurden und 36% bei Patienten, die mit Placebo + pegIFN/RBV behandelt wurden. Bei den mit Daclatasvir-behandelten Patienten, für die HCV-RNA-Werte sowohl aus der Nachbeobachtungswoche 12 als auch aus der Nachbeobachtungswoche 24 vorlagen, lag die Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24 bei 97% beim HCV-Genotyp 1 und bei 100% beim HCV-Genotyp 4.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Tabelle 7: Ansprechraten, Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (pegIFN/RBV), therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 4**

		Studie AI444042		Studie AI444010	
		Daclatasvir + pegIFN/RBV N=82	pegIFN/RBV N=42	Daclatasvir + pegIFN/RBV N=12	pegIFN/RBV N=6
Behandlungsende					
HCV-RNA	nicht nachweisbar	74 (90%)	27 (64%)	12 (100%)	4 (67%)
SVR12*		67 (82%)	18 (43%)	12 (100%)	3 (50%)
	ohne Zirrhose	56/69 (81%)**	17/38 (45%)	12/12 (100%)	3/6 (50%)
	mit Zirrhose	7/9 (78%)**	1/4 (25%)	0	0
<b>Virologisches Versagen</b>					
Virologischer Durchbruch ‡		8 (10%)	15 (36%)	0	0
Rückfall ‡		2/74 (3%)	8/27 (30%)	0	1/4 (25%)

\* Patienten mit fehlenden Daten zum Zeitpunkt Woche 12 nach Behandlungsende wurden als Responder gewertet, wenn ihr nächster verfügbarer HCV-RNA-Wert <LLOQ war.

\*\* Der Zirrhose-Status war für 4 Patienten in der Daclatasvir + pegIFN/RBV-Behandlungsgruppe nicht berichtet.

‡ Virologisches Versagen während der Behandlung beinhaltet einen virologischer Durchbruch (bestätigter Anstieg der Viruslast um mehr als 1 log<sub>10</sub> gegenüber dem Nadir oder jeder bestätigte HCV-RNA-Titer >LLOQ nach bestätigtem "nicht-nachweisbar" während der Behandlungszeit), Patienten, die Kriterien für Protokoll-definierte Abbruchregeln erfüllten, und Patienten mit entweder fehlenden HCV-Titern oder nachweisbaren HCV-Titern am Behandlungsende. Ein Rückfall war definiert als bestätigter HCV-RNA-Titer ≥LLOQ während der Nachbeobachtung nach nicht-nachweisbarer HCV-RNA bei Behandlungsende.

Langzeit-Wirksamkeitsdaten

Begrenzte Daten sind aus noch laufenden Nachbeobachtungsstudien zur Beurteilung der Nachhaltigkeit des Ansprechens bis zu 3 Jahre nach der Behandlung mit Daclatasvir verfügbar. Unter Patienten, die unter Daclatasvir und Sofosbuvir (± Ribavirin) eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 15 Monaten nach SVR12 keine Rückfälle aufgetreten. Unter Patienten die unter Daclatasvir +pegINF/RBV eine SVR12 erreichten, sind bei einer mittleren Beobachtungszeit von 22 Monaten nach SVR12 bei 1% Rückfälle aufgetreten.

Resistenz in klinischen Studien*Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir*

In der Studie AI444040 wurden bei 16% der Patienten (33/203) (9/130 Genotyp 1a, 4/32 Genotyp 1b, 14/23 Genotyp 2 und 6/18 Genotyp 3) zu Studienbeginn (Baseline) NS5A-Polymorphismen gefunden, die dafür bekannt sind, *in vitro* die Suszeptibilität für eine Hemmung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durch Daclatasvir zu reduzieren. Diese mit einer NS5A-Resistenz assoziierten Polymorphismen (RAPs) beinhalteten M28T, Q30E/H/R, L31M und Y93C/H/N bei Genotyp 1a-Patienten; L31M und Y93H bei Genotyp 1b-Patienten; L31M bei Genotyp 2-Patienten und A30K/S, L31M, und Y93H bei Genotyp 3-Patienten.

Mit Ausnahme eines einzelnen mit Genotyp 3 infizierten Patienten, der nach Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir (ohne Ribavirin) einen viralen Rückfall erlitt, erreichten alle Patienten mit vorbestehenden Daclatasvir-resistenten Varianten eine SVR. Die Resistenzanalyse des einen Genotyp 3-infizierten Patienten, der den Rückfall erlitt, zeigte außer der bereits bestehenden NS5A-A30K-S621/V-Polymorphismen keine anderen RAPs zum Zeitpunkt des Rückfalls.

#### *Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin*

Vor der Behandlung bestehende NS5A-Polymorphismen, die dafür bekannt sind, *in vitro* einen Verlust der Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir zu vermitteln (Genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; Genotyp 1b: L31M, Y93C/H; Genotyp 4: L28M, L30R, M31V,) wurden bei 9/125 (7%) Genotyp 1a-, bei 8/50 (16%) Genotyp 1b- und bei 57/94 (61%) Genotyp 4-infizierten therapie-naiven Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (5/9 [56%] Genotyp 1a-Patienten, 6/8 [75%] Genotyp 1b-Patienten und 52/57 [91%] Genotyp 4-Patienten) mit diesen NS5A-RAPs vor der Behandlung erreichte eine SVR.

Bei 210 (153 Genotyp 1a und 57 Genotyp 1b) therapie-naiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, bei denen ein Therapieversagen auftrat, entwickelten sich im Allgemeinen NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundene NS5A-Variante beinhaltete Q30E oder Q30R in Kombination mit L31M. Die Mehrheit der Genotyp 1a-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an Q30 gefunden wurden (127/139 Patienten [91%]), und die Mehrheit der Genotyp 1b-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an L31 (37/49 [76%]) und/oder Y93H (34/49 [69%]) gefunden wurden. Diese NS5A-Varianten wurden gemeinsam bei 36/49 (74%) der Patienten bei Therapieversagen gefunden und entwickelten sich entweder gemeinsam (25/36 der Patienten [69%] mit L31M/V-Y93H) oder, wenn sich eine entwickelte, existierte die andere schon vorher (11/36 Patienten [31%]).

Bei 133 (103 Genotyp 1a und 30 Genotyp 1b) therapie-naiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, die SVR24 nicht erreichten und 48 Wochen nach der Behandlung nachbeobachtet wurden, blieben die Signaturen der mit Genotyp 1a und Genotyp 1b NS5A-Resistenz-assoziierten Varianten im Allgemeinen bestehen. Ein Austausch durch eine Wildtyp-Sequenz wurde bei 2/133 (2%; 2/103 Genotyp 1a- und 0/30 Genotyp 1b-Patienten) der virologischen Therapieversager festgestellt.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daklinza eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

a: Angabe „A“ bis „Z“.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	<u>Genotyp 1 (Therapie-naive Patienten oder Patienten nach Versagen einer nicht PI-basierten Behandlung):</u> Triple-Therapie mit einem PI (BOC oder TVR) in Kombination mit PEG-IFNa/RBV <u>Genotyp 2, 3 und 4:</u> Duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV <u>Genotyp 1 (nach Versagen einer BOC- oder TVR-basierten Triple-Therapie):</u> "Abwartendes Beobachten"
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 31.03.2014 unter der Vorgangsnummer 2014 B 010 stattgefunden.

Für die Therapie der HCV-GT 1-Infektion wurde vom G-BA die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV oder die PI-basierte Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Wahl gestellt. Für die Behandlung der HCV-GT 1-Infektion wurde die Triple-Therapie als zVT gewählt. Gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV, profitieren HCV-GT 1-infizierte Patienten signifikant von der Triple-Therapie. Zudem wurde der PI-basierten Triple-Therapie mit BOC und TVR vom G-BA gegenüber der dualen Therapie ein Zusatznutzen (ZN) bestätigt. Auch in Hinblick auf die längere Behandlungsdauer der dualen Therapie im Vergleich zur PI-basierten Therapie und dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

damit verbundenen verlängerten Auftreten von Nebenwirkungen ist der Einsatz der dualen Therapie bei Patienten mit HCV-GT 1-Infektion kaum vertretbar. Aus den hier dargestellten Gründen wird für HCV-GT 1-infizierte Patienten die Triple-Therapie gewählt.

Für HCV-GT 1 macht der G-BA hinsichtlich der Wahl der zVT keinen Unterschied zwischen Therapie-naiven und -erfahrenen Patienten. Gemäß aktueller Literatur wird in letzterer Patientengruppe eine Re-Therapie mit der PI-basierten Triple-Therapie oder der dualen Therapie nicht empfohlen. Für Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene PI-basierte Triple-Therapie steht derzeit keine Standardtherapie zur Verfügung. Für diese Patientenpopulation wird in diesem Dossier "abwartendes Beobachten" als zVT herangezogen.

Für HCV-GT 2- bis 4-infizierte Patienten wurde vom G-BA die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV als zVT festgelegt.

Entsprechend dem Beratungsprotokoll wird darauf hingewiesen, dass eine Zulassung für HCV-GT 5 und 6 nicht vorliegt.



## 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)*

Zur Bewertung des ZN von DCV für die Therapie von Patienten mit chronischer HCV-GT 1-, 2- und 3-Infektion wurde eine randomisierte Studie (AI444040) eingeschlossen. Für alle untersuchten HCV-GT wurden verschiedene Behandlungsschemata betrachtet:

- GT 1 Therapie-naiv: 7 Tage SOF-Lead-in, gefolgt von 23 Wochen DCV/SOF (Gruppe A), DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe C), DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe E), DCV/SOF für 12 Wochen (Gruppe G) oder DCV/SOF/RBV für 12 Wochen (Gruppe H).
- GT 1 Triple-Therapie vorbehandelt: DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe I) oder DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe J).
- GT 2/3 Therapie-naiv: 7 Tage SOF-Lead-in, gefolgt von 23 Wochen DCV/SOF (Gruppe B), DCV/SOF für 24 Wochen (Gruppe D) oder DCV/SOF/RBV für 24 Wochen (Gruppe F).

Aufgrund Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation sind alle untersuchten Behandlungsschemata zulassungsrelevant und werden hier dargestellt. Es wird erwartet, dass unter Berücksichtigung der Therapiedauer und Anwenderfreundlichkeit primär die Therapieregime der Gruppen G, I, D und F eingesetzt werden. Die Analyse erfolgte anhand der modifizierten intention to treat (ITT)-Population (alle behandelten Patienten).

Da für HCV-GT 1, 2 und 3 keine Studie vorliegt, die einen Vergleich von DCV mit einer anderen Therapieoption beinhaltet, wurde ein matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) mit der Studie AI444040 und drei Studien zur zVT durchgeführt.

Des Weiteren wurde eine Bayes-Benchmarking-Analyse mit 57 Studien durchgeführt, in welchen die Raten des dauerhaft virologischen Ansprechens (SVR) unter den jeweiligen zVT bei Patienten mit HCV-GT 1, 2, 3 oder 4 untersucht wird.

Zur Bewertung des ZN von DCV für die Therapie von Patienten mit chronischer HCV-GT 4-Infektion wurde eine randomisiert kontrollierte Studie (AI444042) eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit DCV/PEG-IFNa/RBV oder Placebo/PEG-IFNa/RBV für 24 oder

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

48 Wochen behandelt. Die Analyse erfolgte anhand der modifizierten ITT-Population (alle behandelten Patienten).

**HCV-Genotyp 1****Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 1, Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

Gruppe	DCV/SOF±RBV	
	SVR <sub>12</sub> (%)	SVR <sub>24</sub> (%)
G	100	95,1
A	100	93,3
C	100	100
E	100	100
H	95,1	92,7

DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaft virologisches Ansprechen

Tabelle 1-9: Vergleich der SVR-Raten (GT 1, Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

zVT Vergleich (Gruppe)	DCV/SOF±RBV SVR <sub>24</sub> (%)	zVT SVR <sub>24</sub> (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>TVR/PEG-IFNa/RBV</b>			
MAIC (G)	99,8	73,0	14,44 [1,97; 105,67]; 0,0086 1,34 [1,25; 1,42]; <0,0001
MAIC (ACEGH)	91,5	73,0	3,77 [1,99; 7,12]; <0,0001 1,25 [1,17; 1,34]; <0,0001
Benchmarking (ACEGH), GT 1a	96,0	85	n.z.
Benchmarking (ACEGH), GT 1b	92,6	90	n.z.
<b>BOC/PEG-IFNa/RBV</b>			
MAIC (G)	100,0	66,6	41,77 [2,55; 684,95]; 0,0089 1,49 [1,37; 1,61]; <0,0001
MAIC (ACEGH)	98,9	66,6	31,13 [7,57; 128,10]; <0,0001 1,48 [1,37; 1,60]; <0,0001
Benchmarking (ACEGH), GT 1a	96,0	83	n.z.
Benchmarking (ACEGH), GT 1b	92,6	88	n.z.
<b>PEG-IFNa/RBV</b>			
Benchmarking (ACEGH), GT 1a	96,0	64	n.z.
Benchmarking (ACEGH), GT 1b	92,6	72	n.z.

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-Adjustierter Indirekter Vergleich; n.z.: nicht zutreffend; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaft virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In Gruppe G trat bei insgesamt 92,7% der Patienten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei einem (2,4%) Patienten auf. Kein Patient brach die 12-wöchige Behandlung aufgrund von UE ab und kein Patient verstarb. Alle UE von besonderem Interesse waren mild (Grad 1-2). In den weiteren Gruppen A, C, E und H ist das Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der UE aus dem MAIC

<b>DCV/SOF (G) vs. TVR/PEG-IFNa/RBV</b>	<b>DCV/SOF±RBV (ACEGH) vs. TVR/ PEG-IFNa/RBV</b>
Differenz [95%-KI]	Differenz [95%-KI]
OR [95%-KI]	OR [95%-KI]
RR [95%-KI]	RR [95%-KI]
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>	
-0,15 [-0,17; -0,12], p<0,001	-0,14 [-0,17; -0,12], p<0,001
0,07 [0,00; 1,19], p=0,0658	0,05 [0,01; 0,35], p=0,0027
0,08 [0,01; 1,32], p=0,0783	0,06 [0,01; 0,40], p=0,0039
<b>Hautausschlag</b>	
-0,37 [-0,40; -0,33], p<0,001	-0,22 [-0,34; -0,09], p<0,001
0,04 [0,01; 0,32], p=0,0020	0,31 [0,19; 0,51], p<0,0001
0,07 [0,01; 0,47], p=0,0064	0,42 [0,27; 0,64], p<0,0001
<b>Anämie</b>	
-0,38 [-0,42; -0,35], p<0,001	-0,36 [-0,40; -0,32], p<0,001
0,02 [0,00; 0,32], p=0,0059	0,05 [0,02; 0,15], p<0,0001
0,03 [0,00; 0,50], p=0,0141	0,08 [0,03; 0,22], p<0,0001
<b>Fatigue</b>	
-0,62 [-0,66; -0,59], p<0,001	-0,27 [-0,42; -0,12], p<0,001
0,01 [0,00; 0,11], p<0,0001	0,34 [0,23; 0,50], p<0,0001
0,04 [0,01; 0,27], p=0,0010	0,59 [0,46; 0,74], p<0,0001
<b>Diarrhö</b>	
-0,10 [-0,41; 0,22], p=0,553	-0,17 [-0,30; -0,04], p=0,011
0,60 [0,27; 1,32], p=0,2019	0,36 [0,21; 0,62], p=0,0002
0,68 [0,36; 1,27], p=0,2268	0,44 [0,28; 0,71], p=0,0006
<b>Übelkeit</b>	
0,08 [-0,34; 0,51], p=0,698	-0,19 [-0,34; -0,04], p=0,012
1,48 [0,78; 2,79], p=0,2304	0,42 [0,28; 0,65], p=0,0001
1,21 [0,91; 1,62], p=0,1884	0,57 [0,42; 0,78], p=0,0004
<b>Schlaflosigkeit</b>	
0,02 [-0,47; 0,50], p=0,943	-0,20 [-0,31; -0,09], p<0,001
1,09 [0,56; 2,11], p=0,8041	0,30 [0,18; 0,52], p<0,0001
1,06 [0,69; 1,63], p=0,8015	0,39 [0,25; 0,63], p=0,0001
DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir	

**Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 1, vorbehandelt, ohne Zirrhose)

Gruppe	DCV/SOF±RBV	
	SVR <sub>12</sub> (%)	SVR <sub>24</sub> (%)
I	100,0	100,0
J	95,0	100,0

DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaft virologisches Ansprechen

In der Gruppe I berichteten 76,2%, in Gruppe J 100% der Patienten mindestens ein UE. SUE wurden von keinem Patienten in Gruppe I und von zwei (10,0%) Patienten in Gruppe J berichtet. Therapieabbrüche aufgrund UE, Todesfälle, und UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 traten nicht auf.

**HCV-Genotyp 2****Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose**

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 2, Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

Gruppe/Vergleich (Gruppe)	DCV/SOF±RBV		zVT SVR <sub>24</sub> (%)
	SVR <sub>12</sub> (%)	SVR <sub>24</sub> (%)	
B	100	100	
D	87,5	100	
F	77,8	88,9	
Benchmarking (BDF)	88,5	96,2	94

DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaft virologisches Ansprechen;  
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In den Gruppen D bzw. F trat bei 100% bzw. 77,8% der HCV-GT 2-Patienten ein UE auf. SUE traten bei 37,5% bzw. 22,2% der HCV-GT 2-Patienten auf. Ein Patient (11,1%) aus Gruppe F brach die Therapie aufgrund von UE ab. Abgesehen von abnormalen Hämoglobinwerten bei einem Patienten in Gruppe F (11,1%) traten keine UE von besonderem Interesse vom Grad 3-4 auf. Es kamen keine Todesfälle vor. In Gruppe B ist das Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**HCV-Genotyp 3***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose*

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der SVR-Raten (GT 3, Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

Gruppe/Vergleich (Gruppe)	DCV/SOF±RBV		zVT
	SVR <sub>12</sub> (%)	SVR <sub>24</sub> (%)	SVR <sub>24</sub> (%)
B	71,4	71,4	
D	100	100	
F	100	100	
Benchmarking (BDF)	88,9	88,9	93

DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaft virologisches Ansprechen;  
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

In Gruppe D traten bei 83,3% der HCV-GT 3-Patienten UE auf. Es wurden keine SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE oder Todesfälle beobachtet. Grad 3-4 Ereignisse traten unter den UE von besonderem Interesse nicht auf. Ein ähnliches Sicherheitsprofil kann in Gruppe B beobachtet werden.

**HCV-Genotyp 4***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose*

Tabelle 1-14: Vergleich der SVR-Raten (GT 4, Therapie-naiv, ohne Zirrhose)

Endpunkt	DCV/ PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert
	SVR <sub>12</sub>	69	45 (65,2)	38	15 (39,5)	2,88 [1,27; 6,51]; 0,0114
SVR <sub>24</sub>	69	54 (78,3)	38	16 (42,1)	4,95 [2,09; 11,71]; 0,0003	1,86 [1,25; 2,75]; 0,0020

DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin;  
RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

Hinsichtlich keiner der hier eingeschlossenen Sicherheits-Endpunkte wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet. Die zusätzliche Gabe von DCV führte dementsprechend nicht zu einer Verschlechterung der Verträglichkeit.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Therapie-naive Patienten mit Zirrhose**

Tabelle 1-15: Vergleich der SVR-Raten (GT 4, Therapie-naiv, mit Zirrhose)

Endpunkt	DCV/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		Placebo/PEG-IFNa/RBV N / n (%)		OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert
SVR <sub>12</sub>	9	7 (77,8)	4	1 (25,0)	10,50 [0,67; 165,11]; 0,0944 3,11 [0,55; 17,60]; 0,1993
SVR <sub>24</sub>	9	6 (66,7)	4	1 (25,0)	6,00 [0,42; 85,25]; 0,1857 2,67 [0,46; 15,49]; 0,2745

DCV: Daclatasvir; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin;  
RR: Relatives Risiko; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen

Hinsichtlich der UE konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen beobachtet werden. Es zeigt sich also auch bei zusätzlicher Gabe von DCV ein zu der alleinigen dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV äquivalentes Sicherheitsprofil.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-16: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	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 zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im vorliegenden Dossier werden die Endpunkte SVR und UE betrachtet. Beide sind für die betroffenen Patienten von größter Bedeutung:

Das Erreichen einer SVR ist mit einem signifikant reduzierten Risiko für eine Progression der Erkrankung, Entwicklung einer Leberdekompensation und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) verbunden. Es wurde zudem gezeigt, dass das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie mit verminderter Fatigue und verbesserter gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist. Darüber hinaus ist das Erreichen einer SVR mit der Reduktion der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und den damit verbundenen Kosten nach einer antiviralen Therapie assoziiert. Auch das Risiko, das Virus auf andere Personen zu übertragen, wird durch das Erreichen einer dauerhaften Virusfreiheit verhindert, wodurch die Zahl neuer Infektionen gesenkt werden kann. Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass das Erreichen einer SVR mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert ist. Das Erreichen einer SVR kann demnach mit der Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden, da diese mit einer verminderten Mortalität und Morbidität sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist. Auch der G-BA setzt die SVR mit Heilung gleich.

Die Behandlung mit der zVT (PEG-IFNa/RBV mit oder ohne PI) geht mit einer Vielzahl an schwerwiegenden Nebenwirkungen einher, die die Lebensqualität der Patienten einschränken und einen negativen Einfluss auf die Arbeitsproduktivität, -fähigkeit und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg und demnach eine Heilung der Erkrankung gefährdet werden kann.

## **HCV-Genotyp 1**

### ***Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose***

Hinsichtlich der SVR zeigten sich über alle Gruppen der Studie AI444040 konsistent positive Ergebnisse für die Therapie mit DCV/SOF. In nahezu allen Gruppen erreichten 100% der Patienten eine SVR.

Die MAIC-Analyse ergab hinsichtlich der SVR<sub>24</sub> statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit DCV/SOF gegenüber einer PI-basierten Triple-Therapie. Auch die Bayes-Benchmarking-Analyse ergab eine Überlegenheit von DCV/SOF gegenüber allen potenziellen zVT.

Die Ergebnisse entsprechen einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Es wird somit hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Bei der Behandlung mit DCV/SOF konnte in der Studie AI444040 ein gutes Sicherheitsprofil beobachtet werden.

Die MAIC-Analyse zeigt statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit DCV/SOF±RBV hinsichtlich der UE gegenüber der Behandlung mit TVR/PEG-IFNa/RBV und BOC/PEG-IFNa/RBV.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Durch die Behandlung mit DCV/SOF kann gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkung erzielt werden. Es wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

In der Gesamtschau der betrachteten Endpunkte ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

***Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose***

Durch die Behandlung mit DCV/SOF wurde bei allen Patienten mit HCV-GT 1-Infektion, die auf eine vorangegangene PI-basierte Therapie nicht angesprochen haben, eine SVR erreicht.

Für diese Patienten standen bisher keine weiteren Therapien zur Verfügung. Die Alternative zur Behandlung mit DCV/SOF liegt demnach im natürlichen Verlauf der Erkrankung. Eine der Spätfolgen der chronischen HCV-Infektion ist die Zirrhose. Von den Patienten mit einer Zirrhose entwickeln jährlich etwa 3-6% eine Leberdekompensation und etwa 1-4% entwickeln HCC. Die Therapie mit DCV/SOF deckt daher den dringenden therapeutischen Bedarf einer Behandlungsoption für PI-Therapieversager.

Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, wird daher ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

In PI-vorbehandelten Patienten in Studie AI444040 zeigte sich unabhängig von der zusätzlichen Gabe von RBV zur DCV/SOF-Therapie ein gutes Sicherheitsprofil.

In Anbetracht der therapeutischen Wirksamkeit der DCV/SOF-Therapie sind die hier auftretenden Nebenwirkungen im Vergleich zu den Symptomen der Erkrankung und dem Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung zur Zirrhose in jedem Fall als akzeptabel einzustufen. Für den Vergleich zwischen der DCV-basierten Therapie und dem abwartenden Beobachten für UE wird kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden abgeleitet.

In der Gesamtschau der betrachteten Endpunkte ergibt sich somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie mit PI-vorbehandelten Patienten direkt auf Patienten, die auf eine duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, übertragbar sind. Die hier gezeigten Heilungsraten von 100% sind deutlich höher als die aller potentiellen zVT. Demnach wird für Patienten, die auf eine vorangegangene duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV nicht angesprochen haben, ebenfalls ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

## HCV-Genotyp 2

### *Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose*

In Gruppe D erreichten 87,5% der HCV-GT 2-infizierten Patienten eine SVR<sub>12</sub> und 100% erreichten eine SVR<sub>24</sub>. In Gruppe F beträgt die SVR<sub>12</sub> 77,8%; zu Woche 24 des Follow-up erreichten 88,9% der Patienten eine SVR. In Gruppe B zeigten alle (100%) Patienten eine SVR<sub>12</sub> und eine SVR<sub>24</sub>.

Die Bayes-Benchmarking-Analyse ergab eine Überlegenheit von DCV/SOF gegenüber der dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV.

Daher wird hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Unter einer Behandlung mit DCV/SOF konnte ein gutes Sicherheitsprofil beobachtet werden. Für die IFN-freie, DCV-basierte Therapie wird für die UE daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

In der Zusammenschau der Endpunkte wird somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

## HCV-Genotyp 3

### *Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose*

In Gruppe D erreichten alle (100%) HCV-GT 3-infizierten Patienten die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub>. In Gruppe B betragen die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub> 71,4%. In Gruppe F betragen die SVR<sub>12</sub> und die SVR<sub>24</sub> jeweils 100%.

Aufgrund der hohen Heilungsraten wird hinsichtlich der Wirksamkeit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Unter Behandlung mit DCV/SOF konnte ein moderates Sicherheitsprofil beobachtet werden. Für die IFN-freie, DCV-basierte Therapie wird daher für die UE ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Im Hinblick auf die (geringe) Anzahl von Patienten mit HCV-GT 3-Infektion in der Studie AI444040, die erzielten SVR-Raten und die auch hier demonstrierte gute Verträglichkeit von DCV/SOF im Vergleich zur zVT, kann in der Zusammenschau der Endpunkte ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet werden.

## HCV-Genotyp 4

### *Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose*

Durch die DCV-basierte Triple-Therapie wurden bei Patienten mit chronischer HCV-GT 4-Infektion ohne Zirrhose für die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV statistisch signifikant bessere SVR-Raten als für die zVT berichtet. Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen anhand der SVR, wird daher für die DCV-basierte Therapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Basierend auf in-vitro-Daten und Daten aus klinischen Studien in Kombination mit anderen Arzneimitteln ist eine ähnliche Wirksamkeit der DCV/SOF-Therapie bei HCV-GT 4-infizierten Patienten wie bei HCV-GT 1-infizierten Patienten zu erwarten. Da für diese Therapie bei HCV-GT 4-infizierten Patienten jedoch keine Daten vorliegen, wird für die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV/SOF in HCV-GT 4-infizierten Patienten ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Es zeigt sich, dass die zusätzliche Gabe von DCV zur dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV das Nebenwirkungsprofil nicht verändert. Es wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, kein Hinweis auf einen größeren Schaden abgeleitet.

Ein Vorteil der DCV-basierten Therapie liegt bei diesen Patienten in einer verkürzten Behandlungsdauer und einem mit der dualen Therapie vergleichbarem Nebenwirkungsprofil trotz zusätzlicher Gabe von DCV.

In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil ist nicht zu erwarten, dass sich der Einsatz von DCV/SOF in verschiedenen Genotypen unterscheidet. Die Therapie mit DCV/SOF bietet HCV-GT 4-infizierten Patienten die Möglichkeit, auf eine Therapie mit IFN und RBV, die mit hohen Nebenwirkungsraten einhergehen, zu verzichten. Die Kombination aus DCV und SOF bietet diesen Patienten demnach eine neue Therapieoption mit einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil. Für die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV/SOF in HCV-GT 4-infizierten Patienten wird daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

In der Zusammenschau der Endpunkte wird für die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet. Für die IFN- und RBV-freie Kombinationstherapie mit DCV/SOF wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet.

### *Therapie-naive Patienten mit Zirrhose*

Für die SVR-Rate wurde ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von DCV/PEG-IFNa/RBV gegenüber Placebo/PEG-IFNa/RBV gezeigt, der jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl statistisch nicht signifikant war. Ein Zusatznutzen ist daher hinsichtlich der SVR nicht belegbar.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es zeigt sich, dass der Zusatz von DCV zur dualen Therapie mit PEG-IFNa/RBV das Nebenwirkungsprofil nicht verändert. Es wird somit hinsichtlich der Sicherheit, gemessen anhand der Nebenwirkungen, kein Hinweis auf einen größeren Schaden abgeleitet.

In der Zusammenschau der Endpunkte ergibt sich damit für DCV/PEG-IFNa/RBV **kein Zusatznutzen**.

Die Therapie mit DCV/SOF bietet HCV-GT 4-infizierten Patienten die Option, auf eine mit schweren Nebenwirkungen einhergehende PEG-IFNa/RBV-basierte Therapie zu verzichten. Bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen wurden keine DCV- oder SOF-spezifischen Nebenwirkungen beobachtet. Unterschiede zwischen den Genotypen sind diesbezüglich nicht zu erwarten. Aus diesen Gründen wird für die IFN- und RBV-freie Therapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Trotz des Zusatznutzens von DCV/SOF hinsichtlich der UE wird aufgrund der fehlenden Möglichkeit gegen den Nutzen abzuwiegen in der Zusammenschau **kein Zusatznutzen** für die DCV/SOF Therapie abgeleitet.

**Populationen, für die keine Daten aus klinischen Studien vorliegen**

Für Patienten mit HCV-GT 1-Infektion und Zirrhose, Therapie-naive Patienten mit HCV-GT 3-Infektion und Zirrhose, vorbehandelte Patienten mit HCV-GT 3-Infektion sowie für vorbehandelte Patienten mit HCV-GT 4-Infektion liegen keine Daten vor. Daher wird für diese Teilpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet.

Laut EMA ist basierend auf in-vitro-Daten und Daten aus klinischen Studien in Kombination mit anderen Wirkstoffen eine ähnliche Wirksamkeit der DCV/SOF-Therapie bei diesen Patienten zu erwarten.

## **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)*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit SOF umfasst erwachsene Patienten mit einer chronischen HCV-GT 1- oder 4-Infektion. Zu dieser Population gehören Therapie-naive Patienten, sowie Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene HCV-Therapie. Letztere Patientenpopulation beinhaltet sowohl Patienten mit einem Versagen auf eine nicht PI-basierte Therapie als auch Patienten mit einem Versagen auf eine PI-basierte Triple-Therapie. Des Weiteren umfasst die Zielpopulation für DCV/SOF Therapie-naive Patienten mit HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV umfasst Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-GT 2-Infektion sowie Patienten mit HCV-GT 1- oder 4-Infektion und Zirrhose.

Für die Behandlung mit DCV/SOF/RBV umfasst die Zielpopulation Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit einem Versagen auf eine vorangegangene HCV-Therapie und/oder mit Zirrhose.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit PEG-IFNa/RBV sind Patienten mit einer chronischen HCV-GT 4-Infektion.

Nicht zur Zielpopulation DCV-basierter Behandlungen gehören Patienten, die mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) koinfiziert sind, sowie Patienten mit dekompensierter Zirrhose.

*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)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung der **HCV-GT 1-Infektion** stehen bisher abgesehen von Patienten, für die IFN ungeeignet und deren Behandlung dringend ist, nur IFN- und RBV-haltige Therapien zur Verfügung, die mit einer Reihe schwerer Nebenwirkungen einhergehen und deren Anwendung durch eine Vielzahl an Kontraindikationen eingeschränkt ist. Zudem gibt es trotz der Zulassung von BOC, TVR, SOF und SMV nach wie vor Patientengruppen, die mit den vorhandenen Therapieoptionen nicht oder nicht effektiv behandelt werden können. Patienten, die auf eine PI-basierte Triple-Therapie nicht angesprochen haben, haben bisher überhaupt keine sinnvollen Therapieoptionen, da eine erneute Behandlung mit einem PI oder IFN wenig aussichtsreich ist und nicht empfohlen wird.

Die Kombination aus DCV und SOF bietet diesen Patienten eine neue Therapieoption, die sehr hohe Heilungsraten erzielt und mit sehr viel weniger Nebenwirkungen als bisherige Therapien einhergeht.

Für die **HCV-GT 2- und GT 3-Infektion** stehen bisher nur IFN- und/oder RBV-haltige Therapien zur Verfügung, die mit entsprechend schweren Nebenwirkungen einhergehen.

DCV/SOF ist die erste IFN- und RBV-freie und somit nebenwirkungsarme Therapieoption, die in beiden Genotypen sehr hohe Heilungsraten erzielt.

Zur Behandlung der **HCV-GT 4-Infektion** stehen bisher, abgesehen von Patienten, für die IFN ungeeignet und deren Behandlung dringend ist, ebenfalls nur IFN- und RBV-haltige Therapien zur Verfügung. Außerdem liegen hierfür kaum Daten von Patienten mit Zirrhose vor, obwohl diese die Behandlung am dringendsten benötigen. Durch die Therapie mit DCV/PEG-IFNa/RBV werden unabhängig vom Zirrhose-Status hohe SVR-Raten erreicht.

Außerdem ist auch die RBV- und IFN-freie Therapie mit DCV/SOF zugelassen, auch wenn hierfür keine klinischen Daten vorliegen. Die strukturellen Ähnlichkeiten von GT 1 und GT 4 lassen eine vergleichbare Wirkung erwarten. Somit steht auch hier erstmals eine nebenwirkungsarme Therapieoption zur Verfügung.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-17 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	319.691
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	186.119
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	GT 1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	2.838
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	GT 2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	15.078
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	GT 3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	62.431
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	GT 4 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer (DCV/SOF) bzw. erheblicher (DCV/PEG-IFNa/RBV) Zusatznutzen	6.956
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>				



### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	85.537,83-192.608,69	40.326.070.599,83-60.594.707.983,54
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Bei den Angaben in Tabelle 1-18, Tabelle 1-19 und Tabelle 1-20 handelt es sich um theoretische Werte bei Behandlung aller Patienten mit DCV-haltigen Therapieregimen. Durch weitere noch bevorstehende Neueinführungen und die geringe Diagnoserate wird erwartet, dass der tatsächliche Anteil Daclatasvir-behandelter Patienten deutlich geringer ausfällt.

*Geben Sie in Tabelle 1-20 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 1-19.*

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
40.326.070.599,83-60.594.707.983,54

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Geben Sie in Tabelle 1-21 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 1-21: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	Genotyp 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97-188.856,44	17.583.214.703,43-35.149.771.756,36
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	Genotyp 1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97-188.856,44	268.114.288,86-535.974.576,72
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	Genotyp 2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44-192.608,69	2.847.577.402,32-2.904.153.827,82
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	Genotyp 3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44	11.790.496.405,64
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln.	Genotyp 4 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	85.537,83-188.856,44	595.001.145,48-1.313.685.396,64
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.*

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
33.084.403.945,73- 51.694.081.963,18

*Geben Sie in Tabelle 1-23 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 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV/TVR	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	39.606,73- 50.023,97* 39.131,40- 49.073,31**	7.371.564.980,87- 9.310.411.272,43* 7.283.097.036,6- 9.133.475.383,89**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV/TVR	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	39.606,73- 50.023,97* 39.131,40- 49.073,31**	520.907.712,96- 657.915.253,44* 514.656.172,80- 645.412.173,12**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV/BOC <sup>1</sup>	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	31.475,07- 55.625,97* 30.925,95- 54.675,31**	5.858.108.553,33- 10.353.049.910,43*
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV/BOC <sup>1</sup>	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	31.475,07- 55.625,97* 30.925,95- 54.675,31**	413.960.120,64- 731.592.757,44* 406.738.094,4- 719.089.677,12**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup>	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	1.976.870.403,26- 3.915.716.694,82* 1.888.402.458,99- 3.738.780.806,28**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup>	GT 1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	139.694.494,08- 276.702.034,56* 133.442.953,92- 264.198.954,24**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	Abwartendes Beobachten	GT 1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	0,00	0,00
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	Abwartendes Beobachten	GT 1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	0,00	0,00
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	147.753.845,40- 160.151.580,12* 152.984.554,38**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 2 Therapie-naiv, mit Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	7.447.468- 8.072.370,4* 7.711.119,6**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 3 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	611.780.098,30- 663.113.363,74* 633.438.036,51**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	287.893.634,70- 312.050.223,66* 298.085.503,59**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 4 Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	73.883.432,24- 146.345.753,68* 70.577.036,76- 139.732.962,72**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 4 vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	31.662.810,74- 62.716.603,18* 30.245.852,01- 59.882.685,72**
A	Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Substanzen.	PEG-IFNa/RBV	GT 4 Therapie-naive oder vorbehandelte Patienten mit Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	5.905.576,24- 11.697.561,68* 5.641.292,76- 11.168.994,72**

BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Behandlung mit DCV sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahren ist.

### Dosierung

Die empfohlene Dosis von DCV ist 60 mg einmal täglich, zum Einnehmen. DCV muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden. Je nach Genotyp, Zirrhosestatus und Vorbehandlung wird DCV mit SOF (mit oder ohne RBV) oder mit PEG-IFNa/RBV kombiniert. Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer finden sich in Tabelle 1 der Fachinformation.

Eine Dosierungsänderung von DCV zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. DCV ist als 30 mg Tablette verfügbar, um eine Dosisanpassung bei der Einnahme bestimmter Begleitmedikationen zu ermöglichen (siehe unten).

### Behandlungsänderung bei ungenügendem virologischem Ansprechen

Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von DCV mit SOF.

Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung mit DCV, PEG-IFNa und RBV ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen. Deswegen wird bei diesen Patienten ein Behandlungsabbruch empfohlen. Die HCV-Ribonukleinsäure (RNA)-Grenzwerte, bei denen ein Behandlungsabbruch erfolgen sollte (d. h. Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 der Fachinformation aufgeführt.

### Begleitmedikation

Die DCV-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) angewendet wird.

Die DCV-Dosis sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit moderaten Induktoren von CYP3A4 angewendet wird.



### **Spezielle Patientenpopulationen**

Dosisanpassungen aufgrund des Alters, der Nierenfunktion oder der Leberfunktion sind nicht erforderlich.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DCV zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung, bei Patienten vor, während oder nach einer Organtransplantation oder bei Patienten mit HIV- oder HBV-Koinfektion wurde nicht nachgewiesen.

DCV soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit DCV fortgeführt werden.

### **Wechselwirkungen**

Eine tabellarische Übersicht über Arzneimittel-Wechselwirkungen findet sich in Tabelle 3 der Fachinformation.

### **Stillzeit**

Mütter sollten angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Daklinza einnehmen.

### **Nebenwirkungen**

In Kombination mit SOF traten nur leichte oder mäßige Nebenwirkungen auf. Das Sicherheitsprofil von DCV in Kombination mit PEG-IFNa und RBV war ähnlich dem von PEG-IFNa und RBV allein.

Eine tabellarische Übersicht über die Nebenwirkungen findet sich in Tabelle 4 der Fachinformation.

### **Bedingungen für das Inverkehrbringen**

DCV ist ein Arzneimittel das nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich ist.

Es müssen regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte vorgelegt werden.

### **Maßnahmen zur Risikominimierung**

Die im Risk-Management-Plan vorgeschlagenen Maßnahmen sind in der Fachinformation enthalten, darüber hinaus sind keine Maßnahmen vorgesehen.