

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Dasabuvir (Exviera<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 19.01.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	39
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	50

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose .....	17
Tabelle 1-9: Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose .....	19
Tabelle 1-10: Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose .....	20
Tabelle 1-11: Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose .....	22
Tabelle 1-12: Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	25
Tabelle 1-13: Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose.....	25
Tabelle 1-14: Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose .....	26
Tabelle 1-15: Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose .....	27
Tabelle 1-16: Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation .....	28
Tabelle 1-17: Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion.....	28
Tabelle 1-18: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-19: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion.....	30
Tabelle 1-20: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen .....	37
Tabelle 1-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-22: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	43
Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	43

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-25: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-26: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	45
Tabelle 1-27: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46
Tabelle 1-28: Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für DSV nach Patientenpopulation .....	50

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Proteine
BOC	Boceprevir
cHC	chronische Hepatitis C
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (direkt antiviral wirkendes Agens)
DCV	Daclatasvir
DSV	Dasabuvir (ABT-333)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D-5L	Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom)
HCV	Hepatitis C-Virus
HCVPRO	Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir (ABT-267)
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
peg-IFN	pegyliertes Interferon
PTV	Paritaprevir (ABT-450)
r	Ritonavir
RBV	Ribavirin
RD	Risikodifferenz

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RdRP	RNA-dependent RNA Polymerase (RNA-abhängige RNA-Polymerase)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SF-36v2	Short Form-36 Version 2 Health Survey
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
TVR	Telaprevir
UE	unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

<b>Name:</b>	Dr. Heike Fröhlich
<b>Position:</b>	Senior Manager HEOR & HTA
<b>Adresse:</b>	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 611-1720 3558
<b>Fax:</b>	+49 (0) 611-1720 49 3558
<b>E-Mail:</b>	heike.froehlich@abbvie.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AbbVie Ltd
<b>Anschrift:</b>	Maidenhead SL6 4XE 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>	Dasabuvir
<b>Handelsname:</b>	Exviera <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	J05AX16 (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)*

Dasabuvir (DSV; Exviera<sup>®</sup>) ist Bestandteil einer Interferon (IFN)-freien direkten antiviralen Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) bei Erwachsenen mit einer Genotyp-1-Infektion. Bei der Therapie werden drei direkt antiviral wirkende Agentien (DAA) miteinander kombiniert. Für die Behandlung von Genotyp-1-Patienten wird DSV mit dem DAA Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir (PTV)<sup>1</sup> sowie dem synthetisch hergestellten Nukleosid-Analogon Ribavirin (RBV) kombiniert (OBV/PTV/r+DSV ±RBV)<sup>2</sup>. Die einzelnen DAA haben folgende Wirkansätze:

- OBV inhibiert das Hepatitis C-Virus (HCV)-Phosphoprotein NS5A.
- PTV, ein nichtkovalenter makrozyklischer Proteaseinhibitor, hemmt die Serin-Protease NS3 und deren Co-Faktor NS4A. PTV wird zusammen mit dem pharmakokinetischen Booster Ritonavir (PTV/r) verabreicht, der die Metabolisierung von PTV über das Cytochrom P450 (CYP)3A4 vermindert.
- DSV ist ein nicht-nukleos(t)idischer Inhibitor der Ribonukleinsäure (RNA)-abhängigen RNA-Polymerase (RdRP) NS5B.

Das Phosphoprotein NS5A hat vielfältige Funktionen im Lebenszyklus des HCV: So ist es sowohl bei der RNA-Replikation als auch am Zusammenbau der viralen Bestandteile

<sup>1</sup> OBV/PTV wird gemeinsam mit Ritonavir in einer Tablette verabreicht (OBV/PTV/r; Viekirax<sup>®</sup>)

<sup>2</sup> Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beteiligt. Die Serin-Protease NS3 mit ihrem Co-Faktor NS4A ist für die Prozessierung der Nichtstruktur-Proteine des HCV verantwortlich und hemmt die Induktion der IFN-Produktion des Wirts. Die RdRP NS5B wird für das Kopieren des HCV-RNA-Genoms benötigt. Somit werden mit der OBV/PTV/r±DSV-Therapie drei unterschiedliche Schritte im Replikationszyklus des HCV inhibiert.

Seit 2014 sind IFN-freie Therapien der cHC zugelassen: Sofosbuvir [SOF]+RBV<sup>3</sup>, Simeprevir [SMV]+SOF<sup>3</sup>, Daclatasvir [DCV]+SOF und Ledipasvir [LDV]/SOF<sup>4</sup>. Alle basieren auf dem NS5B-Inhibitor SOF: Bei der Therapie mit SMV+SOF wird SOF mit einem NS3/4A-Inhibitor kombiniert, bei der Therapie mit DCV+SOF sowie LDV/SOF jeweils mit einem NS5A-Inhibitor. Demgegenüber ist die Therapie mit OBV/PTV/r±DSV immer IFN-frei und ohne SOF.

---

<sup>3</sup> Nur zugelassen bei IFN-Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber IFN.

<sup>4</sup> Fixkombination

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>															
Exviera <sup>®</sup> wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).*	15. Januar 2015	A															
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>* Ausführliche Angaben finden sich in der Fachinformation von Exviera<sup>®</sup>. Die relevanten Angaben der Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 werden im Folgenden aufgeführt.</p> <p>Erläuternde Informationen zu Genotyp, besondere Populationen sowie Kombinationspartner entsprechend Fachinformation von Exviera<sup>®</sup>:</p> <p><b>Auszug aus Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b></p> <p>Tabelle 1. Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Exviera nach Patientenpopulation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientenpopulation</th> <th>Therapie*</th> <th>Dauer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose</b></td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td><b>Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b></td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td><b>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</b></td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*</td> <td>12 Wochen</td> </tr> <tr> <td><b>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b></td> <td>Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*</td> <td>24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.</p> <p><u>Besondere Patientengruppen</u></p> <p><i>HIV-1-Koinfektion</i></p> <p>Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.4 und 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.8 und 5.1.</p> <p><i>Lebertransplantierte Patienten</i></p> <p>Für lebertransplantierte Patienten wird eine Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger</p>			Patientenpopulation	Therapie*	Dauer	<b>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12 Wochen	<b>Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	12 Wochen	<b>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	12 Wochen	<b>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Patientenpopulation	Therapie*	Dauer															
<b>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir	12 Wochen															
<b>Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin	12 Wochen															
<b>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	12 Wochen															
<b>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	Exviera + Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)															

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

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

##### Allgemein

Die Anwendung von Exviera als Monotherapie wird nicht empfohlen. Exviera muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

##### Genotypenspezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Regimen bei den verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zur genotypenspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Die Wirksamkeit von Dasabuvir bei Patienten mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 ist nicht erwiesen. Exviera sollte nicht zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 infiziert sind.

##### Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer HCV-Infektion

Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera wurden in Kombination mit Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin nachgewiesen. Die Anwendung von Exviera zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

#### **Auszug aus Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Exviera in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Ribavirin wurde in sechs randomisierten klinischen Studien der Phase III (darunter eine Studie, in die nur Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A) aufgenommen wurden) mit über 2300 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. Eine Übersicht ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6. Globale, randomisierte, multizentrische Studien der Phase III mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Ribavirin (RBV)

Studie <sup>1</sup>	Anzahl behandelter Studienteilnehmer <sup>2</sup>	HCV-Genotyp (GT)	Zusammenfassung des Studiendesigns <sup>3</sup>
<b>Nicht vorbehandelt, ohne Zirrhose</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
<b>Mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, ohne Zirrhose</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (offen)	179	GT1b	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
<b>Nicht vorbehandelt und mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose</b>			
TURQUOISE II (offen)	380	GT1	Arm A: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (12 Wochen) Arm B: Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + RBV (24 Wochen)
<sup>1</sup> Doppelblind, wenn nicht anders angegeben.			
<sup>2</sup> „Behandelt“ wird definiert als Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis Viekirax und Dasabuvir erhalten haben.			
<sup>3</sup> Die Behandlungsdauer betrug für alle Arme 12 Wochen; lediglich in der Studie TURQUOISE II gab es einen 24-wöchigen Arm.			

##### *Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1/HIV-1-Koinfektion*

In einer offenen Studie (TURQUOISE-I) wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit Ribavirin bei 63 Studienteilnehmern untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und mit HIV-1 koinfiziert waren. Für Dosierungsempfehlungen für HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten siehe Abschnitt 4.2.

##### *Klinische Studie mit lebertransplantierten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1*

In der Studie CORAL I wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ribavirin über 24 Wochen an 34 Empfängern einer Lebertransplantation untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag.

*Klinische Studie mit Patienten unter dauerhafter Opioid-Substitutionstherapie*

In einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie wurden 38 nicht vorbehandelte oder mit pegIFN/RBV vorbehandelte, nicht-zirrhotische Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die sich einer Substitutionstherapie mit Methadon (N = 19) oder Buprenorphin +/- Naloxon (N = 19) unterzogen, 12 Wochen lang mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir zusammen mit Ribavirin behandelt.

*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	Zur Behandlung von Patienten mit cHC in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit  <u><b>HCV-GT-1-Infektion</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GT-1b</b>, ohne Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1a</b>, ohne Zirrhose (unvorbehandelt, vorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1b</b>, mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1b</b>, mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1a</b>, mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1a</b>, mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt)</li> </ul>	TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)  TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)  peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)  TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)  peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)  TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
	<p><b><u>HCV-GT-1-Infektion, besondere Populationen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GT-1</b>, Patienten nach Lebertransplantation</li> <li>• <b>GT-1</b>, Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</li> </ul>	<p>peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)</p> <p>peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            Abkürzungen: cHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>		

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

### **Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion**

Mit der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) folgt AbbVie den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Beratungsanforderung 2013-B-118): Pegyliertes-Interferon (peg-IFN)/RBV Dual-Therapie für unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose und Telaprevir (TVR)+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie für unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose.

### **Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen**

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs beim G-BA am 14. Februar 2014 war die Zulassung für Patienten nach Lebertransplantation noch nicht abzusehen. Eine Beratung erfolgte daher nicht. Nach Berücksichtigung aller Kriterien des 5. Kapitels, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung sieht AbbVie die peg-IFN/RBV Dual-Therapie für Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation als die geeignete zVT an.

Bei der Wahl der zVT für HCV- humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Ko-Infizierte (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) folgt AbbVie dem Vorschlag des G-BA.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Studienergebnisse zu den einzelnen Populationen werden getrennt in den nachfolgenden Tabellen präsentiert. Von den Ergebnissen des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität werden lediglich die Responderanalysen der direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II gezeigt. Von den Ergebnissen der unerwünschten Ereignisse (UE) von speziellem Interesse werden bei den direkt vergleichenden Studien mit Patienten ohne Zirrhose solche mit relevanten Ergebnissen bzw. klassische Nebenwirkungen dargestellt. Für Patienten mit Zirrhose werden UE von speziellem Interesse aus der Studie TURQUOISE-II dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der UE ist Modul 4 zu entnehmen.

In den betrachteten Populationen kam es in den Studien MALACHITE-I und SAPPHERE-I jeweils zu einem Todesfall im Behandlungsarm mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (siehe Modul 4 Tabelle 4-30 bzw. Tabelle 4-121). Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde vom jeweiligen Prüfarzt ausgeschlossen.

Auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen wird an dieser Stelle verzichtet, da kein Hinweis auf fazitrelevante Effektmodifikation vorliegt. Die entsprechenden Informationen können dem Modul 4 entnommen werden.

### **Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion**

#### ***Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose***

Tabelle 1-8 enthält die Ergebnisse der Studie MALACHITE-I, in der Patienten mit OBV/PTV/r+DSV oder mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studie PEARL-III werden ergänzend dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>							
MALACHITE-I	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	11,39 [2,33;55,63], 0,0026 <sup>2)</sup>	1,25 [1,06;1,48], 0,0083	0,20 [0,06;0,33], 0,0034
PEARL-III	209	209 (100,0)	-	-	-	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)</b>							
<i>HCVPRO</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	78	68 (87,18)	36	5 (13,89)	42,16 [13,29;133,75], <0,0001	6,28 [2,77;14,22], <0,0001	0,73 [0,60;0,87], <0,0001
Ende der Behandlung	83	71 (85,54)	40	14 (35,00)	10,99 [4,50;26,82], <0,0001	2,44 [1,59;3,76], <0,0001	0,51 [0,34;0,67], <0,0001
<i>EQ-5D-5L Health Index Score</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	78	66 (84,62)	36	9 (25,00)	16,50 [6,23;43,67], <0,0001	3,38 [1,91;6,01], <0,0001	0,60 [0,43;0,76], <0,0001
Ende der Behandlung	83	69 (83,13)	40	18 (45,00)	6,02 [2,58;14,06], <0,0001	1,85 [1,29;2,64], 0,0007	0,38 [0,21;0,56], <0,0001
<i>SF-36v2 (körperlicher Summenscore)</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	78	74 (94,87)	36	11 (30,56)	42,05 [12,28;143,98], <0,0001	3,10 [1,89;5,09], <0,0001	0,64 [0,48;0,80], <0,0001
Ende der Behandlung	83	79 (95,18)	40	18 (45,00)	24,14 [7,40;78,71], <0,0001	2,12 [1,50;2,99], <0,0001	0,50 [0,34;0,66], <0,0001
<i>SF-36v2 (mentaler Summenscore)</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	78	63 (80,77)	36	9 (25,00)	12,60 [4,92;32,30], <0,0001	3,23 [1,82;5,75], <0,0001	0,56 [0,39;0,72], <0,0001
Ende der Behandlung	83	67 (80,72)	40	17 (42,50)	5,67 [2,47;13,00], <0,0001	1,90 [1,30;2,76], 0,0008	0,38 [0,21;0,56], <0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<b>UE</b>							
<i>Gesamtrate UE</i>							
MALACHITE-I	83	41 (49,4)	41	40 (97,6)	0,02 [0,00;0,19], 0,0003	0,51 [0,41;0,63], <0,0001	-0,48 [-0,60;-0,36], <0,0001
PEARL-III	209	140 (67,0)	-	-	-	-	-
<i>SUE</i>							
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	6 (14,6)	0,03 [0,00;0,60], 0,0209	0,04 [0,00;0,67], 0,0252	-0,15 [-0,26;-0,04], 0,0095
PEARL-III	209	4 (1,9)	-	-	-	-	-
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>							
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	7 (17,1)	0,03 [0,00;0,50], 0,0149	0,03 [0,00;0,57], 0,0189	-0,17 [-0,29;-0,05], 0,0042
PEARL-III	209	0 (0,0)	-	-	-	-	-
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>							
MALACHITE-I	83	1 (1,2)	41	20 (48,8)	0,01 [0,00;0,10], <0,0001	0,02 [0,00;0,18], 0,0002	-0,48 [-0,63;-0,32], <0,0001
<i>Hautausschläge (Rash)</i>							
MALACHITE-I	83	6 (7,2)	41	22 (53,7)	0,07 [0,02;0,19], <0,0001	0,13 [0,06;0,31], <0,0001	-0,46 [-0,63;-0,30], <0,0001
<i>Neutropenien</i>							
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	12 (29,3)	0,01 [0,00;0,25], 0,0035	0,02 [0,00;0,33], 0,0062	-0,29 [-0,43;-0,15], <0,0001
<i>Thrombozytopenien</i>							
MALACHITE-I	83	0 (0,0)	41	1 (2,4)	0,16 [0,01;4,06], 0,2678	0,17 [0,01;4,00], 0,2693	-0,02 [-0,08;0,03], 0,4137

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>							
MALACHITE-I	83	4 (4,8)	41	4 (9,8)	0,47 [0,11;1,98], 0,3018	0,49 [0,13;1,88], 0,3003	-0,05 [-0,15;0,05], 0,3421
<sup>1)</sup> Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT; Effektschätzungen nicht-adjustiert, falls nicht anders angegeben <sup>2)</sup> Effektschätzung nicht-adjustiert, da kein logistisches Modell berechnet werden konnte. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis							

**Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose**

Die Tabelle 1-9 enthält Ergebnisse der Studie PEARL-II zu den vorbehandelten Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV.

Tabelle 1-9: Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
PEARL-II	91	91 (100,0)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
PEARL-II	95	74 (77,9)
<i>SUE</i>		
PEARL-II	95	2 (2,1)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
PEARL-II	95	0 (0,0)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose**

Die Studie MALACHITE-I ermöglicht einen direkten Vergleich der unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV oder unter der zVT TVR+peg-IFN/RBV (siehe Tabelle 1-10). Ergänzend werden die Ergebnisse der Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>							
MALACHITE-I	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	7,2 [1,4;38,0], 0,021 <sup>2)</sup>	1,18 [1,00;1,38], 0,0447	0,15 [0,01;0,28], 0,0311
PEARL-IV	100	97 (97,0)	-	-	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	308 (95,7)	-	-	-	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)</b>							
<i>HCVPRO</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	66	44 (66,67)	30	7 (23,33)	6,57 [2,44;17,66], 0,0002	2,86 [1,46;5,59], 0,0022	0,43 [0,24;0,62], <0,0001
Ende der Behandlung	68	43 (63,24)	32	12 (37,50)	2,87 [1,20;6,84], 0,0175	1,69 [1,04;2,73], 0,0338	0,26 [0,05;0,46], 0,0130
<i>EQ-5D-5L Health Index Score</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	66	33 (50,00)	30	6 (20,00)	4,00 [1,45;11,05], 0,0075	2,50 [1,17;5,32], 0,0174	0,30 [0,11;0,49], 0,0017
Ende der Behandlung	69	34 (49,28)	32	12 (37,5)	1,62 [0,69;3,82], 0,2706	1,31 [0,79;2,18], 0,2914	0,12 [-0,09;0,32], 0,2604
<i>SF-36v2 (körperlicher Summenscore)</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	66	51 (77,27)	30	8 (26,67)	9,35 [3,46;25,24], <0,0001	2,90 [1,58;5,32], 0,0006	0,51 [0,32;0,69], <0,0001
Ende der Behandlung	69	53 (76,81)	32	19 (59,38)	2,27 [0,92;5,58], 0,0748	1,29 [0,94;1,77], 0,1086	0,17 [-0,02;0,37], 0,0830
<i>SF-36v2 (mentaler Summenscore)</i>							
MALACHITE-I							
Behandlungs- woche 12	66	44 (66,67)	30	10 (33,33)	4,00 [1,60;9,99], 0,0030	2,00 [1,17;3,41], 0,0110	0,33 [0,13;0,54], 0,0013
Ende der Behandlung	69	44 (63,77)	32	15 (46,88)	1,99 [0,85;4,67], 0,1115	1,36 [0,90;2,05], 0,1407	0,17 [-0,04;0,38], 0,1093

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<b>UE</b>							
<i>Gesamtrate UE</i>							
MALACHITE-I	69	61 (88,4)	34	34 (100,0)	0,10 [0,01;1,87], 0,1252	0,89 [0,81;0,98], 0,0185	-0,12 [-0,20;-0,03], 0,0083
PEARL-IV	100	92 (92,0)	-	-	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	282 (87,6)	-	-	-	-	-
<i>SUE</i>							
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	3 (8,8)	0,06 [0,00;1,29], 0,0730	0,07 [0,00;1,34], 0,0780	-0,09 [-0,19;0,01], 0,0879
PEARL-IV	100	3 (3,0)	-	-	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	7 (2,2)	-	-	-	-	-
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>							
MALACHITE-I	69	1 (1,4)	34	4 (11,8)	0,11 [0,01;1,03], 0,0530	0,12 [0,01;1,06], 0,0566	-0,10 [-0,22;0,01], 0,0708
PEARL-IV	100	0 (0,0)	-	-	-	-	-
SAPPHIRE-I	322	2 (0,6)	-	-	-	-	-
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>							
MALACHITE-I	69	5 (7,2)	34	17 (50,0)	0,08 [0,03;0,24], <0,0001	0,14 [0,06;0,36], <0,0001	-0,43 [-0,61;-0,25], <0,0001
<i>Hautausschläge (Rash)</i>							
MALACHITE-I	69	20 (29,0)	34	25 (73,5)	0,15 [0,06;0,37], <0,0001	0,39 [0,26;0,60], <0,0001	-0,45 [-0,63;-0,26], <0,0001
<i>Neutropenien</i>							
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	5 (14,7)	0,04 [0,00;0,72], 0,0293	0,05 [0,00;0,80], 0,0346	-0,15 [-0,27;-0,02], 0,0183
<i>Thrombozytopenien</i>							
MALACHITE-I	69	0 (0,0)	34	1 (2,9)	0,16 [0,01;4,05], 0,2668	0,17 [0,01;3,99], 0,2687	-0,03 [-0,10;0,04], 0,4098

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>							
MALACHITE-I	69	19 (27,5)	34	14 (41,2)	0,54 [0,23;1,29], 0,1655	0,67 [0,38;1,16], 0,1553	-0,14 [-0,33;0,06], 0,1729
<sup>1)</sup> Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT; Effektschätzungen nicht-adjustiert, falls nicht anders angegeben <sup>2)</sup> OR wurde adjustiert mittels eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsarm, Baseline log <sub>10</sub> HCV-RNA-Level und IL28B-Genotyp (CC vs. nicht-CC) als Prädiktoren. RR und RD wurden nicht adjustiert. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; KI: Konfidenzintervall; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis							

**Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose**

Einen direkten Vergleich der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegen die zVT TVR+peg-IFN/RBV ermöglicht die Studie MALACHITE-II (Tabelle 1-11). Die Ergebnisse der Studie SAPPHERE-II werden ergänzend dargestellt.

Tabelle 1-11: Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>							
MALACHITE-II	19	19 (100,0)	7	4 (57,1)	30,33 [1,32;697,65], 0,0329 <sup>2)</sup>	1,73 [0,94;3,21], 0,0797	0,43 [0,08;0,78], 0,0166
SAPPHERE-II	173	166 (96,0)	-	-	-	-	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalysen)</b>							
<i>HCVPRO</i>							
MALACHITE-II							
Behandlungs- woche 12	18	9 (50,0)	4	1 (25,0)	3,00 [0,26;34,57], 0,3784	2,00 [0,34;11,61], 0,4399	0,25 [-0,23;0,73], 0,3105
Ende der Behandlung	18	12 (66,7)	6	1 (16,7)	10,00 [0,94;105,92], 0,0559	4,00 [0,65;24,66], 0,1352	0,50 [0,13;0,87], 0,0080

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<i>EQ-5D-5L Health Index Score</i>							
MALACHITE-II Behandlungs- woche 12	18	5 (27,8)	4	0 (0,0)	3,67 [0,17;80,21], 0,4092	2,89 [0,19;44,04] 0,4441	0,28 [-0,05;0,61] 0,1018
Ende der Behandlung	18	5 (27,8)	6	0 (0,0)	5,30 [0,25;111,00] 0,2829	4,05 [0,26;64,18] 0,3208	0,28 [0,00;0,56] 0,0512
<i>SF-36v2 (körperlicher Summenscore)</i>							
MALACHITE-II Behandlungs- woche 12	19	16 (84,2)	4	0 (0,0)	42,43 [1,83;981,41], 0,0194	8,25 [0,59;115,30], 0,1168	0,84 [0,53;1,15], <0,0001
Ende der Behandlung	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	5,33 [0,71;40,22], 0,1044	1,68 [0,74;3,84], 0,2147	0,34 [-0,09;0,77], 0,1210
<i>SF-36v2 (mentaler Summenscore)</i>							
MALACHITE-II Behandlungs- woche 12	19	10 (52,6)	4	1 (25,0)	3,33 [0,29;38,08], 0,3326	2,11 [0,37;12,12], 0,4045	0,28 [-0,20;0,76], 0,2593
Ende der Behandlung	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	2,22 [0,33;15,18], 0,4154	1,58 [0,47;5,29], 0,4591	0,19 [-0,25;0,63], 0,3889
<b>UE</b>							
<i>Gesamtrate UE</i>							
MALACHITE-II	19	16 (84,2)	7	7 (100,0)	0,31 [0,01;6,88], 0,4623	0,85 [0,70;1,02], 0,0836	-0,16 [-0,39;0,08], 0,1904
SAPPHIRE-II	173	162 (93,6)	-	-	-	-	-
<i>SUE</i>							
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
SAPPHIRE-II	173	3 (1,7)	-	-	-	-	-
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>							
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36], 0,0764	0,08 [0,00;1,49], 0,0904	-0,29 [-0,61;0,04], 0,0882
SAPPHIRE-II	173	1 (0,6)	-	-	-	-	-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r +DSV +RBV		TVR +peg-IFN/RBV		Behandlungsunterschied <sup>1)</sup> [95%-KI], p-Wert		
	N	n (%)	N	n (%)	OR	RR	RD
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>							
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,06 [0,00;1,36], 0,0764	0,08 [0,00;1,49], 0,0904	-0,29 [-0,61;0,04], 0,0882
SAPPHIRE-II	173	13 (7,5)	-	-	-	-	-
<i>Hautausschläge (Rash)</i>							
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	6 (85,7)	0,06 [0,01;0,62], 0,0186	0,31 [0,14;0,69], 0,0043	-0,59 [-0,92;-0,27], 0,0004
SAPPHIRE-II	173	61 (35,3)	-	-	-	-	-
<i>Neutropenien</i>							
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;3,08], 0,1948	0,13 [0,01;2,94], 0,2018	-0,14 [-0,42;0,14], 0,3156
<i>Thrombozytopenien</i>							
MALACHITE-II	19	0 (0,0)	7	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>							
MALACHITE-II	19	5 (26,3)	7	5 (71,4)	0,14 [0,02;0,99], 0,0483	0,37 [0,15;0,89], 0,0272	-0,45 [-0,84;-0,06], 0,0230
<sup>1)</sup> Behandlungsunterschied: zu bewertendes Arzneimittel vs. zVT, Effektschätzungen nicht-adjustiert <sup>2)</sup> Da das adjustierte OR nicht vorlag, wird hier das nicht-adjustierte OR angegeben. Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; EQ-5D-5L: Euro-Qol-5 Dimensions-5 Level; HCVPRO: Hepatitis C-Virus Patient-Reported Outcomes; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OBV: Ombitasvir; OR: Odds Ratio; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis							

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens bei Patienten mit Zirrhose liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT vor. Zum Nachweis wird auf die Zulassungsstudie TURQUOISE-II Bezug genommen. Die Darstellung der UE wird um weitere UE von besonderem Interesse erweitert, da sie für die Gesamtbewertung in dieser Patientenpopulation als besonders wichtig erachtet werden.

### **Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose**

Die Studie TURQUOISE-II enthält Ergebnisse zu unvorbehandelten Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV (siehe Tabelle 1-12)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Unvorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
TURQUOISE-II	22	22 (100)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
TURQUOISE-II	22	20 (90,9)
<i>SUE</i>		
TURQUOISE-II	22	1 (4,5)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
TURQUOISE-II	22	0 (0,0)
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	22	4 (18,2)
<i>Hautausschläge (Rash)</i>		
TURQUOISE-II	22	4 (18,2)
<i>Bilirubin-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	22	3 (13,6)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose**

Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose unter einer Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurden in der Studie TURQUOISE-II untersucht (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
TURQUOISE-II	46	45 (97,8)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
TURQUOISE-II	46	43 (93,5)
<i>SUE</i>		
TURQUOISE-II	46	1 (2,2)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
TURQUOISE-II	46	0 (0,0)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	46	7 (15,2)
<i>Hautausschläge (Rash)</i>		
TURQUOISE-II	46	15 (32,6)
<i>Bilirubin-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	46	8 (17,4)
<i>Leber-bezogene Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	46	1 (2,2)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose**

Die Studie TURQUOISE-II berichtet Ergebnisse zu unvorbehandelten Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose unter einer Therapie mit OBV/PTV+DSV +RBV (siehe Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Unvorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
TURQUOISE-II	56	53 (94,6)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
TURQUOISE-II	56	52 (92,9)
<i>SUE</i>		
TURQUOISE-II	56	2 (3,6)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
TURQUOISE-II	56	3 (5,4)
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	56	7 (12,5)
<i>Hautausschläge (Rash)</i>		
TURQUOISE-II	56	22 (39,3)
<i>Bilirubin-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	56	6 (10,7)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose**

Die Studie TURQUOISE-II enthält außerdem auch Daten zu vorbehandelten Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose (siehe Tabelle 1-15).

Tabelle 1-15: Vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
TURQUOISE-II	65	62 (95,4)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
TURQUOISE-II	65	59 (90,8)
<i>SUE</i>		
TURQUOISE-II	65	3 (4,6)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
TURQUOISE-II	65	1 (1,5)
<i>Anämie-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	65	7 (10,8)
<i>Hautausschläge (Rash)</i>		
TURQUOISE-II	65	29 (44,6)
<i>Bilirubin-bedingte Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	65	5 (7,7)
<i>Leber-bezogene Ereignisse</i>		
TURQUOISE-II	65	2 (3,1)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

**Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen****Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation**

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens bei Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation liegt keine direkt vergleichende Studie gegen die zVT vor. Deswegen wird hier auf die der Zulassung zugrunde liegende Studie CORAL-I/ Kohorte-1 Bezug genommen (siehe Tabelle 1-16).

Tabelle 1-16: Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
CORAL-I/ Kohorte-1	34	33 (97,1)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
CORAL-I/ Kohorte-1	34	33 (97,1)
<i>SUE</i>		
CORAL-I/ Kohorte-1	34	2 (5,9)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
CORAL-I/ Kohorte-1	34	1 (2,9)
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

### **Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion**

Für die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens bei Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion liegt keine direkt vergleichende Studie gegen die zVT vor. Deswegen wird hier auf die der Zulassung zugrunde liegende Studie TURQUOISE-I Bezug genommen. In der Studie TURQUOISE-I wurden Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion über 12 oder 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt (Ergebnisse siehe Tabelle 1-17).

Tabelle 1-17: Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<b>Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR<sub>12</sub>)</b>		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	29 (93,5)
(24 Wochen)	32	29 (90,6)
<b>UE</b>		
<i>Gesamtrate UE</i>		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	28 (90,3)
(24 Wochen)	32	28 (87,5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Studie	OBV/PTV/r+DSV +RBV	
	N	n (%)
<i>SUE</i>		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
(24 Wochen)	32	0 (0,0)
<i>Therapieabbrüche aufgrund UE</i>		
TURQUOISE-I (12 Wochen)	31	0 (0,0)
(24 Wochen)	32	0 (0,0)

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-18: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C <u>HCV-GT-1-Infektion</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GT-1b</b>, ohne Zirrhose / mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt)</li> <li>• <b>GT-1a</b>, ohne Zirrhose / mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt)</li> </ul> <u>HCV-GT-1-Infektion, besondere Populationen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GT-1</b>, Patienten nach Lebertransplantation</li> <li>• <b>GT-1</b>, Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</li> </ul>	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Über alle Patientenpopulationen hinweg zeigt sich eine hohe Wirksamkeit des OBV/PTV/r+DSV ±RBV-Regimes (siehe Tabelle 1-8 bis Tabelle 1-17). Auch bei schwer zu behandelnden Patientenpopulationen, wie Patienten mit kompensierter Zirrhose, werden dauerhafte virologische Ansprechraten von z. B. 94,6% - 100% erreicht. Zudem wird die Kombinationstherapie durchweg gut vertragen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns gegeben.

### Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Tabelle 1-19 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion zusammen.

Tabelle 1-19: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion	Endpunkt	Ausmaß des Zusatznutzens	Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	beträchtlich (z. T. erheblich)	
	UE	beträchtlich (z. T. erheblich)	
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Anhaltspunkt
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	beträchtlich - erheblich	
	UE	beträchtlich	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit</b>
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	erheblich, Hinweis
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	mindestens geringer Zusatznutzen	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Zusatznutzen nicht belegt	
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; SVR<sub>12</sub>: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis

***Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose***

Die Ableitung des Zusatznutzens der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose erfolgt auf Basis der direkt vergleichenden Studie MALACHITE-I. Unterstützt werden diese Studiendaten durch die Ergebnisse der Studie PEARL-III, die eine interne Kontrolle mit einem Vergleich gegenüber der historischen Rate von TVR+peg-IFN/RBV enthält.

Die beobachteten Ansprechraten von 97,6% in der Studie MALACHITE-I bzw. 100% in der Studie PEARL-III unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV bestätigen die hohe Wirksamkeit der neuen antiviralen Therapie. Die im Vergleich zur zVT deutlich gesteigerte Wirksamkeit

und die deutlich verbesserte Verträglichkeit gegenüber der TVR+peg-IFN/RBV-Therapie unterstützen die klinische Bedeutung der neuen Therapie. Die gute Verträglichkeit der Therapie zeigt sich auch darin, dass keiner der insgesamt 292 unvorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-1b-Infektion, die in den Studien MALACHITE-I und PEARL-III mit OBV/PTV/r+DSV behandelt wurden, die Therapie aufgrund eines UE abbrach. Die Behandlung kann außerdem durch die neue Therapie deutlich verkürzt werden. Während die Behandlung mit der TVR-basierten Triple-Therapie je nach Ansprechen der Therapie über 24 bzw. 48 Wochen erfolgt, ist die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV bereits nach 12 Wochen abgeschlossen. Diese deutliche Therapieverkürzung ist relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen. Zudem kommt es unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV zu signifikanten Vorteilen in allen betrachteten Lebensqualitätsfragebögen zum Ende der Behandlung.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten, die verkürzte Therapiedauer und die bessere Verträglichkeit zeigt sich im direkten Vergleich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. Für die Population des unvorbehandelten HCV-Genotyps-1b-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

#### ***Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose***

Die Ableitung des Zusatznutzens der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose basiert vorwiegend auf der nicht vergleichenden Studie PEARL-II, deren primäres Studienziel der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer historischen Rate des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) von TVR+peg-IFN/RBV war. Dieses Ziel wurde sowohl in dem zulassungskonformen Behandlungsarm ohne RBV als auch in dem Behandlungsarm mit RBV erreicht. Ergänzend wird in Kapitel 4.4.2 in Modul 4A ein indirekter Vergleich von OBV/PTV/r+DSV mit der zVT TVR+peg-IFN/RBV über den Brückenkomparator OBV/PTV/r+DSV +RBV auf Grundlage der Studien MALACHITE-II und PEARL-II dargestellt bzw. zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Dieser nicht zulassungskonforme Studienarm der direkt gegen TVR+peg-IFN/RBV vergleichenden Studie MALACHITE-II (OBV/PTV/r+DSV +RBV) kann zur Abschätzung des Zusatznutzens verwendet werden, da in der Studie PEARL-II gezeigt wurde, dass durch die zusätzliche Gabe von RBV bei vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose kein weiterer Effekt auf das Erreichen eines SVR<sub>12</sub> erzielt werden kann, jedoch durch die Gabe von RBV die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von UE erhöht wird. Demnach wird bei den Daten des indirekten Vergleichs durch die zusätzliche Gabe von RBV das Auftreten von UE mit großer Wahrscheinlichkeit auf Seiten der Prüfmedikation überschätzt.

Die hohe Ansprechrates von 100% in der Studie PEARL-II und die damit verbundene hohe Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion verdeutlichen die gute Wirksamkeit der IFN- und RBV-freien Therapie mit OBV/PTV/r+DSV. Im indirekten Vergleich gegen die zVT zeigt sich ein signifikanter Effekt, der unter Berücksichtigung der Nichtereignisraten (Anteil der Patienten, die 12 Wochen nach Ende der Therapie kein SVR erreichen konnten) als

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

dramatisch einzustufen ist. Verbunden ist diese gute Wirksamkeit mit einer gegenüber der zVT verbesserten Verträglichkeit. Es zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, den Therapieabbrüchen aufgrund UE, den Anämie-bedingten Ereignissen und bei den Hautausschlägen (Rash). Die 12-wöchige Therapie mit dem zu bewertenden Therapieregime erlaubt außerdem eine Verkürzung der Therapiedauer, die relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung von Nebenwirkungen ist.

Zusammenfassend ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in der Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose der zVT TVR+peg-IFN/RBV überlegen. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich unter Berücksichtigung der hier dargestellten Ergebnisse ein erheblicher Zusatznutzen, der aufgrund der vorhandenen Evidenz als Anhaltspunkt eingestuft wird.

***Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose***

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose beruht auf der direkt gegen TVR+peg-IFN/RBV vergleichenden Studie MALACHITE-I. Unterstützt werden diese Daten durch die Studien PEARL-IV und SAPPHERE-I, deren primäres Studienziel der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber der historischen Rate einer TVR+peg-IFN/RBV Triple-Therapie war. Beide Studien erreichten dieses Ziel.

Die Ansprechraten der oben genannten Studien zwischen 95,7% - 97,1% zeigen den deutlichen Vorteil der Patienten unter einer Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der zVT (TVR+peg-IFN/RBV). Dieser Effekt ist in seiner Größenordnung auch relativ zum Effekt der zVT als dramatisch zu sehen. Diese verbesserte Wirksamkeit wird begleitet von einer sichtlich verbesserten Verträglichkeit und einer verkürzten Therapiedauer (12 Wochen vs. 24 - 48 Wochen). Besonders bei den häufig in Zusammenhang mit der TVR-basierten Triple-Therapie auftretenden UE Anämie-bedingte Ereignisse, Hautausschlag (Rash) und Neutropenien zeigt sich bei der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie ein beträchtlicher Zusatznutzen. Auch wird unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt, gleiches ist unter der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht zu beobachten.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten, die verkürzte Therapiedauer und die bessere Verträglichkeit zeigt sich im direkten Vergleich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. In Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ergibt sich somit ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

***Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose***

Für die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose wird die direkt vergleichende Studie MALACHITE-II herangezogen. Unterstützt werden diese Ergebnisse durch die Studie SAPPHERE-II.

Die Ansprechraten der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV liegen in der Studie MALACHITE-II bei 100,0% und in der Studie SAPPHIRE-II bei 96,0% und verdeutlichen die hohe Wirksamkeit und somit die Heilungsrate hinsichtlich der HCV-Infektion. Unter der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV erreichten im Vergleich nur 57,1% der Patienten ein SVR<sub>12</sub>. Die SVR<sub>12</sub>-Rate der zVT in der Studie MALACHITE-II ist vergleichbar mit der historischen Rate, die als interne Kontrolle in der Studie SAPPHIRE-II verwendet wurde und auf den Studienergebnissen der TVR-Zulassungsstudie REALIZE basiert. Obwohl in der MALACHITE-II kein signifikanter Vorteil des zu bewertenden Therapieregimes gezeigt werden konnte, ist unter Beachtung der Nichtereignisse von einem dramatischen Effekt zugunsten der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie auszugehen. Auch in dieser Population belegen die Ergebnisse der Studien MALACHITE-II und SAPPHIRE-II die gute Verträglichkeit der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. Außerdem kann auch in dieser Population die Therapiedauer von 24 – 48 Wochen unter einer Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV auf 12 Wochen verkürzt werden und somit das Auftreten von Nebenwirkungen deutlich vermindert werden. Trotz der geringen Patientenzahlen weisen auch bei den vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose die Auswertungen der Lebensqualitätsfragebögen darauf hin, dass die Lebensqualität unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV nicht beeinträchtigt wird.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten, die verkürzte Therapiedauer und die deutlich bessere Verträglichkeit zeigt sich im Direktvergleich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Triple-Therapie mit TVR. Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose ergibt sich somit in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Ableitung des Zusatznutzens der nachfolgenden Genotyp-1-Patientenpopulationen mit kompensierter Zirrhose beruht auf der Phase III Studie TURQUOISE-II, welche die erste Zulassungsstudie im Anwendungsgebiet HCV ist, in der eine IFN-freie DAA-Therapie untersucht wurde und in die ausschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden (unvorbehandelt/vorbehandelt, HCV-Genotyp-1a/-1b). Die primären Studienziele, der Nachweis der Nicht-Unterlegenheit und der Nachweis der Überlegenheit der Therapie gegenüber einer historischen SVR-Rate einer TVR+peg-IFN/RBV-Therapie wurden erreicht.

#### ***Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose***

Für die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte in der Studie TURQUOISE-II eine SVR<sub>12</sub>-Rate von 100% gezeigt werden. Ansprechraten in dieser Größenordnung konnten für die zVT peg-IFN/RBV bislang nicht gezeigt werden. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% unter peg-IFN/RBV Dual-Therapie angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens beruht insbesondere auf der Größenordnung des beobachteten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Effektes auf die SVR<sub>12</sub>-Rate, die bei einer beobachteten Rate von 100% gegenüber der historischen Rate als dramatisch einzustufen ist. Darüber hinaus unterscheiden sich das zu bewertende Therapieregime und die zVT deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT peg-IFN/RBV Dual-Therapie über einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden. Diese Therapieverkürzung ist somit relevant hinsichtlich der Vermeidung bzw. der Komplizierung der Nebenwirkungen.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten, die verkürzte Therapiedauer und die gute Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Dual-Therapie. Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird daher ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

***Vorbehandelte HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose***

Die vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten eine SVR<sub>12</sub>-Rate von 97,8%. Sowohl die für die Studie angenommene historische SVR-Rate als auch die in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die TVR+peg-IFN/RBV-Therapie liegen deutlich unter der Ansprechrate der OBV/PTV/r+DSV +RBV-Therapie. Darüber hinaus wird die Therapiedauer deutlich verkürzt. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 12 Wochen verabreicht wird, sollte die zVT TVR+peg-IFN/RBV über einen Zeitraum von 48 Wochen gegeben werden. Aufgrund der durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Durch die hohe Heilungsrate, die verkürzte Therapiedauer und die bessere Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der Therapie mit TVR+peg-IFN/RBV. Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

***Unvorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose***

Die unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose erreichten eine SVR<sub>12</sub>-Rate von 94,6%. In der Literatur werden für HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose SVR-Raten von 13% - 31% unter der zVT (peg-IFN/RBV Dual-Therapie) angegeben. Das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens, insbesondere unter Beachtung der Non-Responder, ist als dramatisch einzustufen. Darüber hinaus ist eine kürzere Behandlungsdauer möglich. Während die IFN-freie Therapie OBV/PTV/r+DSV +RBV über 24 Wochen verabreicht wird, sollte die peg-IFN/RBV Dual-Therapie über einen Zeitraum von 24 - 48 Wochen gegeben werden, wobei eine 24-wöchige Therapie nur bei Patienten mit einem frühen Ansprechen empfohlen wird. Aufgrund der durch die deutliche

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Therapieverkürzung möglichen Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Für die Population der unvorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird aufgrund der deutlich höheren Heilungsraten, der Möglichkeit einer IFN-freien Therapie und der Möglichkeit einer Verkürzung der Therapie und der guten Verträglichkeit ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Dual-Therapie abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

***Vorbehandelte HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose***

Für die vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose konnte eine SVR<sub>12</sub>-Rate von 97,8% gezeigt werden. Bei Betrachtung der Nichtereignisraten ist das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens gegenüber der historischen für die zVT beschriebenen Rate als dramatisch einzustufen. Auch in der Literatur beschriebenen SVR-Raten für die zVT (von 34,3% - 54%) lassen diesen Schluss zu. Darüber hinaus wird die Therapie verkürzt, da die zVT TVR+peg-IFN/RBV über insgesamt 48 Wochen verabreicht wird. Aufgrund der durch die Therapieverkürzung relevanten Vermeidung bzw. Komplizierung von Nebenwirkungen und der Möglichkeit der IFN-freien Behandlung wird auch bei dem Endpunkt UE ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV abgeleitet.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten, die verkürzte Therapiedauer und die gute Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der TVR-basierten Triple-Therapie. Für die Population der vorbehandelten HCV-Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose wird daher ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs wird die Aussagesicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.

**Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen**

Nachfolgend ist das Ausmaß des Zusatznutzens der besonderen Populationen der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation, HCV-Genotyp-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion) zusammengefasst (Tabelle 1-20).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Zusammenfassung Ausmaß des Zusatznutzens der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen

<b>Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Gesamtausmaß des Zusatznutzens, Beweissicherheit</b>
HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	
HCV-GT-1-Patienten mit HIV-Ko-Infektion	Mortalität	Zusatznutzen nicht belegt	beträchtlich, Anhaltspunkt
	SVR <sub>12</sub>	erheblich	
	UE	beträchtlich	

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; SVR<sub>12</sub>: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis

***HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation***

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation basiert auf der Studie CORAL-I/Kohorte-I. In der Studie wurden die Patienten für 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt. Unter der Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR<sub>12</sub> von 97,1% erreicht. Bei der zVT, der Dual-Therapie, werden in der Literatur bei HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation erheblich geringere Ansprechraten erreicht (8% - 43%). Gleichzeitig ist die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV deutlich besser verträglich. So brach lediglich ein Patient (N=34) die Therapie aufgrund von UE ab. Bei der Dual-Therapie werden in der Literatur Abbruchraten aufgrund eines UE von 45% - 58% beobachtet.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten hinsichtlich der HCV-Infektion, die verkürzte Therapiedauer (von 48 Wochen auf 24 Wochen) und die deutlich bessere Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der zVT peg-IFN/RBV. Für die Population der HCV-Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation ergibt sich somit auf Basis der Datenlage und in Anbetracht des Schweregrades v. a. bei einer fortgeschrittenen Erkrankung ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des einarmigen Studiendesigns als Anhaltspunkt eingestuft wird.

***HCV-Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion***

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-Ko-Infizierten basiert auf der Studie TURQUOISE-I. Die Patienten dieser Studie wurden für 12 oder 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV behandelt. Unter der 12-wöchigen Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde ein SVR<sub>12</sub> von 93,5% erreicht, unter der 24-wöchigen Behandlung ein SVR<sub>12</sub> von 90,6%. In der Literatur wird von deutlich geringeren Ansprechraten der zVT (peg-IFN/RBV) berichtet: Es werden SVR-Raten zwischen 14% und 38,6% aufgezeigt. Neben diesen schlechten Ansprechraten ist die Toxizität der peg-IFN/RBV Dual-Therapie ein weiterer limitierender Faktor. Die IFN-freie Therapie mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OBV/PTV/r+DSV +RBV wird deutlich besser vertragen. Es trat z. B. kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse (SUE) auf, auch kam es zu keinem Therapieabbruch aufgrund von UE. Die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV +RBV unterscheidet sich deutlich hinsichtlich ihrer Behandlungsdauer (12 - 24 Wochen vs. 48 Wochen), Heilungsrate sowie Verträglichkeit von der peg-IFN/RBV-basierten Dual-Therapie.

Durch die deutlich höheren Heilungsraten hinsichtlich der HCV-Infektion, die verkürzte Therapiedauer und die deutlich bessere Verträglichkeit zeigt sich ein entscheidender Vorteil von OBV/PTV/r+DSV +RBV gegenüber der zVT. Somit ergibt sich für die Population der HCV-Genotyp-1-HIV-ko-infizierten Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen, der aufgrund des fehlenden direkten Vergleichs als Anhaltspunkt eingestuft wird.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Hepatitis C ist eine durch das HCV verursachte Entzündung der Leber, die weltweit auftritt. Es sind sechs Hauptgenotypen (Genotyp-1 - 6) des Virus mit 80 Subtypen (z. B. Genotyp-1a und -1b) bekannt. Für die Wahl der Therapie ist, aufgrund unterschiedlicher Ansprechraten, der Genotyp und z. T. auch der Subtyp entscheidend.

Bei bis zu 85% der HCV-Infizierten geht die akute Infektion in eine chronische Form über. Von einer cHC wird bei einer länger als sechs Monate fortbestehenden Infektion gesprochen. Im Verlauf der cHC kommt es durch die kontinuierliche Entzündung zu einem zunehmenden fibrotischen Umbau der Leber bis hin zur Zirrhose. Die Zirrhose ist gekennzeichnet durch einen knotenartigen Umbau des Lebergewebes und einer damit einhergehenden, zunehmenden Einschränkung der Leberfunktion. Solange die Leber ihre Funktion dabei größtenteils aufrechterhalten kann, spricht man von einer kompensierten Zirrhose. Der häufigste Grund einer Lebertransplantation ist die cHC.

DSV ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer cHC angezeigt. Die Zielpopulation von DSV in Kombination mit OBV/PTV/r (OBV/PTV/r+DSV ±RBV<sup>5</sup>) umfasst unabhängig vom Status der Vorbehandlung (unvorbehandelt/vorbehandelt) Patienten mit Genotyp-1 ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose sowie die besonderen Patientengruppen der Patienten nach Lebertransplantation und der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion.

*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)*

---

<sup>5</sup> Bei der Behandlung von Genotyp-1-Patienten wird DSV generell mit OBV/PTV/r und RBV kombiniert. Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

Die Infektion mit dem HCV gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit und ist eine der bedeutendsten Ursachen von Leberzirrhose und Leberzellkarzinom (HCC). Nach den Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist eine frühzeitige Behandlung von Patienten mit cHC daher angezeigt. Bis 2014 existierten in Deutschland für Genotyp-1-Patienten lediglich die peg-IFN/RBV Dual-Therapie sowie die TVR- oder Boceprevir (BOC)-basierte Triple-Therapie mit peg-IFN/RBV. Diese Therapien sind allerdings nur mäßig wirksam (Triple-Therapie: SVR bis zu 75%) und weisen, nicht nur bedingt durch die IFN-Gabe, ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf. Zudem ist die Wirksamkeit bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie Patienten mit Zirrhose oder Null-Responder auf eine vorangegangene peg-IFN/RBV-Therapie, zum Teil deutlich reduziert. Mit der Zulassung der DAA SOF, SMV, DCV und LDV/SOF wurde im Jahre 2014 erstmals eine IFN-freie Therapie möglich.

Der Bedarf einer antiviralen Therapie ist umso dringlicher, je weiter fortgeschritten die cHC ist. So besteht bei Vorliegen einer HCV-induzierten Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko der Leberdekompensation und HCC-Entwicklung jeweils verbunden mit einer hohen Morbidität, erhöhten Mortalität und ggf. der Notwendigkeit einer Lebertransplantation.

Seit 2014 sind mit der Einführung von SOF erstmals IFN-freie Therapien (abhängig vom Genotyp des HCV) möglich. Allerdings wurden in klinischen Studien für IFN-freie DAA-Kombinationen nur begrenzt Daten zu Patienten mit Leberzirrhose oder nach Lebertransplantation gesammelt. AbbVie hat demgegenüber separate Studien für diese Zielpopulationen durchgeführt. Das AbbVie-Studienprogramm ist eines der größten weltweit, das sich mit der IFN-freien Behandlung der cHC beschäftigt. Die Zulassung von OBV/PTV/r sowie DSV erfolgte durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA), die Food and Drug Administration (FDA) sowie die Behörden weiterer Länder jeweils im beschleunigten Verfahren; auch wurde der AbbVie-Therapie in den USA ein Breakthrough-Status zuerkannt.

IFN-freie Therapien sind als Sprunginnovation zu sehen, durch die erstmals sehr wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsoptionen mit relativ kurzer Therapiedauer zur Verfügung stehen. Neben SOF+RBV und SMV+SOF, die nur bei IFN-Unverträglichkeit oder bei IFN-Kontraindikation angezeigt sind, sind bisher nur zwei generell IFN-freie Therapien für die Behandlung Genotyp-1 zugelassen: DCV+SOF sowie LDV/SOF.

DSV in Kombination mit OBV/PTV/r mit oder ohne RBV ist die erste von SOF unabhängige IFN-freie Therapie und zudem die erste Therapie, bei der drei, an unterschiedlichen Wirkorten agierende DAA miteinander kombiniert werden. Die Kombinationstherapie wurde in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht. Das Programm von OBV/PTV/r+DSV umfasst zahlreiche Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in verschiedenen Patientengruppen und zeigt auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen (wie Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Patienten nach Lebertransplantation) sehr hohe Heilungsraten und eine gute Verträglichkeit.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-21 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	28.640 (21.481 - 35.801) <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Zahl bezieht sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-1a und Genotyp-1b, d. h. anti-HCV-Antikörper und HCV-PCR (Polymerase-Kettenreaktion)-positiv (virämische Rate). Es wurden unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose in die Zielpopulation einbezogen. Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden nachfolgend zusätzlich als gesonderte Population aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-22 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-22: 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			
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	erheblich	4.751 (3.563 - 5.939)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	erheblich	14.249 (10.687 - 17.811)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	erheblich	2.163 (1.622 - 2.703)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	erheblich	6.488 (4.866 - 8.110)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	170 (128 - 213)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	510 (383 - 638)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	77 (58 - 97)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	232 (174 - 290)
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>b</sup></b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	beträchtlich	122
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>b</sup></b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	beträchtlich	1.368 (1.026 - 1.710)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus</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 1-23 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 1-23: 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	Patienten mit chronischer Hepatitis C	53.117,23 € <sup>b</sup> - 110.948,90 € <sup>c</sup>	1.166.676.451,22 € - 1.953.164.796,80 € <sup>d</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Minimale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV ergeben.  
 c: Maximale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ergeben.  
 d: Enthalten sind die Kosten für Patienten mit Infektionen vom Genotyp-1a und Genotyp-1b unabhängig eines Zusatznutzens und berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Therapieregimen und Behandlungsdauern. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist der Tabelle 1-25 zu entnehmen. Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und Patienten nach Lebertransplantation sind in diesen Gesamtkosten nicht gesondert berücksichtigt, da diese Populationen in den Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten sind und eine Überschätzung der Gesamtkosten zur Folge hätten.  
 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-24 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 1-23.

Tabelle 1-24: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.166.676.451,22 € - 1.953.164.796,80 € <sup>a</sup>

a: Enthalten sind die Kosten für Patienten vom Genotyp-1a- und Genotyp-1b unabhängig eines Zusatznutzens und berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Therapieregimen und Behandlungsdauern. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist der Tabelle 1-25 zu entnehmen. Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und Patienten nach Lebertransplantation sind in diesen Gesamtkosten nicht gesondert berücksichtigt, da diese Populationen in den Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten sind und eine Überschätzung der Gesamtkosten zur Folge hätten.  
 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-25 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-25: 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			
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	53.117,23 €	189.256.690,49 € - 315.463.228,97 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	53.117,23 €	567.663.837,01 € - 946.070.983,53 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	89.069.867,31 € - 150.327.345,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	267.209.601,93 € - 451.037.650,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	7.028.941,44 € - 11.845.995,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	21.031.910,72 € - 35.482.370,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	109.550,01 € - 110.948,90 €	6.353.900,58 € - 10.762.043,30 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	109.550,01 € - 110.948,90 €	19.061.701,74 € - 32.175.181,00 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>b</sup></b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	108.134,63 € - 109.304,42 €	13.192.424,86 € - 13.335.139,24 €
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>b</sup></b>				
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	53.117,23 € - 109.553,91 €	54.498.277,98 € - 187.337.186,10 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-26 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-25.

Tabelle 1-26: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.166.676.451,22 € - 1.953.164.796,80 € <sup>a</sup>
<p>a: Enthalten sind die Kosten für Patienten vom Genotyp-1a- und Genotyp-1b mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Therapieregimen und Behandlungsdauern. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist der Tabelle 1-25 zu entnehmen. Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und Patienten nach Lebertransplantation sind in diesen Gesamtkosten nicht gesondert berücksichtigt, da diese Populationen in den Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten sind und eine Überschätzung der Gesamtkosten zur Folge hätten.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>

Geben Sie in Tabelle 1-27 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 1-27: 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				
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	141.270.349,01 € - 307.406.381,57 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	30.252,30 € - 47.840,26 €	107.788.938,96 € - 284.123.304,14 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	38.291.133,44 € - 135.755.087,36 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	35.038.007,55 € - 124.725.176,56 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	423.731.748,49 € - 921.908.580,93 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	44.349,62 € - 47.840,26 €	473.964.388,94 € - 852.082.870,86 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	222.885.507,12 € - 400.751.774,64 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	203.298.801,00 € - 367.673.185,44 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	64.311.115,94 € - 139.908.982,89 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	30.252,30 € - 47.840,26 €	49.069.227,90 € - 129.312.222,78 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	17.431.439,36 € - 61.785.822,72 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	15.950.504,70 € - 56.765.811,12 €

## 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				
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	192.933.347,82 € - 419.778.709,30 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	44.349,62 € - 47.840,26 €	215.805.250,92 € - 387.984.508,60 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	101.484.128,16 € - 182.476.946,40 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	92.565.918,00 € - 167.415.054,40 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	1.375.600,64 € - 4.868.805,12 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	1.258.732,80 € - 4.473.221,52 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	49.937,15 € - 51.760,63 €	19.125.928,45 € - 33.023.281,94 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	53.782,49 € - 57.273,13 €	20.598.693,67 € - 36.540.256,94 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	7.987.756,08 € - 14.355.153,12 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	7.285.809,00 € - 13.170.259,52 €

## 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				
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	623.319,04 € - 2.217.249,28 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	570.363,30 € - 2.037.100,88 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	TVR+peg-IFN-alfa/RBV**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	49.937,15 € - 51.760,63 €	8.689.064,10 € - 15.010.582,70 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	BOC+peg-IFN-alfa/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	53.782,49 € - 57.273,13 €	9.358.153,26 € - 16.609.207,70 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	3.628.902,24 € - 6.525.069,60 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	3.310.002,00 € - 5.986.481,60 €
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>b</sup></b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	17.566,80 € - 19.211,28 €	2.143.149,60 € - 2.343.776,16 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	16.192,24 € - 19.227,66 €	1.975.453,28 € - 2.345.774,52 €

## 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				
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>b</sup></b>					
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2a/RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	20.855,76 € - 22.500,24 €	21.398.009,76 € - 38.475.410,40 €
A	Patienten mit chronischer Hepatitis C	peg-IFN-alfa-2b/RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	19.023,00 € - 20.643,04 €	19.517.598,00 € - 35.299.598,40 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.</p> <p>* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgespräch war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden und wird als wirtschaftlich angesehen.</p> <p>** Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit DSV sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der cHC eingeleitet und überwacht werden. DSV ist angezeigt in Kombination mit anderen Arzneimitteln. Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV wurden in Kombination mit OBV/PTV/r ±RBV nachgewiesen. Die Anwendung zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die empfohlene Dosierung von DSV beträgt 250 mg (eine Tablette) zweimal pro Tag (morgens und abends). Die empfohlenen Kombinationen und jeweiligen Behandlungsdauern sind in Tabelle 1-28 aufgeführt. Für die besondere Patientengruppe der HCV-HIV-Ko-Infizierten gelten ebenfalls die Dosierungsempfehlungen aus Tabelle 1-28. Bei lebertransplantierten Patienten wird eine Behandlung mit DSV in Kombination mit OBV/PTV/r und RBV für 24 Wochen empfohlen.

Tabelle 1-28: Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für DSV nach Patientenpopulation

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
<b>Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>	OBV/PTV/r+DSV	12 Wochen
<b>Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	OBV/PTV/r+DSV +RBV	12 Wochen
<b>Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	OBV/PTV/r+DSV +RBV*	12 Wochen
<b>Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	OBV/PTV/r+DSV +RBV*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp-1a zu befolgen.		

DSV-Tabletten sind im Ganzen zu Schlucken. Wird die Einnahme von DSV versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 6 Stunden eingenommen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

DSV sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden. Des Weiteren sollte dieses Arzneimittel nicht von Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption eingenommen werden.

Bei Anwendung von DSV zusammen mit RBV ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Während einer Schwangerschaft sollte eine Anwendung von DSV vorsichtshalber vermieden werden. Wird RBV zusammen mit DSV und OBV/PTV/r angewendet, gelten die Gegenanzeigen von RBV. In der Stillzeit muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit DSV zu unterbrechen ist. Erhalten die Patienten gleichzeitig RBV, so ist die Fachinformation von RBV zu beachten.

Eine Behandlung mit DSV ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen DSV oder einen der sonstigen Tablettenbestandteile und bei der Anwendung von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln. Ebenfalls kontraindiziert ist DSV bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind sowie bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften. Zudem sind die Kontraindikationen für OBV/PTV/r zu beachten.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von DSV mit OBV/PTV/r zusammen mit Arzneimittel, die BCRP-Substrate sind oder bei der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, kann eine Dosisanpassung oder eine klinische Überwachung erforderlich sein. Bei der gleichzeitigen Anwendung von DSV und Arzneimittel, die hauptsächlich durch die UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 metabolisiert werden, wird eine klinische Routineüberwachung empfohlen.

Eine detaillierte Auflistung der kontraindizierten Medikamente sowie der Wechselwirkungen von DSV mit OBV/PTV/r und anderen Medikamenten sind der Fachinformation zu entnehmen.

Derzeit liegen keine Daten zur Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber DSV oder Arzneimitteln, bei denen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, vor. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit HCV-Hepatitis B-Virus-Ko-Infektion und bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) liegen ebenfalls keine Informationen vor.

Die im Risk-Management-Plan definierten routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sollen die wichtigsten ermittelten Risiken bei der Anwendung von DSV minimieren und den bestimmungsgemäßen Gebrauch sicherstellen.