

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir

Vom 16. Juli 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juli 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2015 (BAnz AT 26.11.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Dasabuvir wie folgt ergänzt:**

Dasabuvir

Beschluss vom: 16. Juli 2015

In Kraft getreten am: 16. Juli 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Dasabuvir (Exviera®) 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 der Fachinformation).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) **oder** Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse:a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich:
therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV
vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29.04.2015 [Tabelle 12])

Endpunkt- kategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR+PEG+RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	69	1 (1,4)	34	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	69	67 (97,1)	34	28 (82,4)	1,18 [1,00; 1,38]; 0,009 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^c					
körperlicher Summenscore	69	53 (76,8)	32	19 (59,4)	1,29 [0,94; 1,77]; 0,075
psychischer Summenscore	69	44 (63,8)	32	15 (46,9)	1,36 [0,90; 2,05]; 0,117
Nebenwirkungen					
SUE	69	0 (0)	34	3 (8,8)	HR: n.b. 0,011 ^f
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	69	1 (1,4)	34	2 (5,9)	0,25 [0,02; 2,62]; 0,229 ^e

a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende

b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf einen verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.8.2.2 der Dossierbewertung A15-03). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte aber ein ähnliches Ergebnis: RR = 1,14 [0,98; 1,32]; p = 0,026.

c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen.

d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.

e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]).

f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15

Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.

**Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich:
therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV
vs. TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)**

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29. April 2015 [Tabelle 13])

Endpunkt- kategorie; Instrument; Subskala [Merkmal Subgruppe]	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR+PEG+RBV			OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	69	80,4 (k.A.)	2,1 (15,6)	32	80,3 (k.A.)	-4,4 (16,2)	6,54 [0,37; 12,71]; 0,038 Hedges'g 0,41 [-0,01; 0,83] ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summen- score	69	49,0 (k.A.)	0,5 (8,6)	32	49,6 (k.A.)	-5,5 (8,3)	6,08 [2,72; 9,44]; < 0,001 Hedges'g 0,70 [0,27; 1,13] ^c
psychischer Summen- score	69	51,5 (k.A.)	-4,2 (10,6)	32	50,2 (k.A.)	-5,8 (12,2)	2,13 [-2,39; 6,65]; 0,351
HCVPRO Total Score	68	78,4 (k.A.)	-2,4 (18,4)	32	77,3 (k.A.)	-12,3 (16,1)	10,15 [2,75; 17,55]; 0,008 Hedges'g 0,55 [0,13; 0,98] ^c
a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein. c: Hedges' g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.							

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich: therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29. April 2015 [Tabelle 25])

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	83	0 (0)	41	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	83	81 (97,6)	41	32 (78,0)	1,25 [1,06; 1,48]; < 0,001 ^{b,c}
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^d					
körperlicher Summenscore	83	79 (95,2)	40	18 (45,0)	2,12 [1,50; 2,99]; < 0,001
psychischer Summenscore	83	67 (80,7)	40	17 (42,5)	1,90 [1,30; 2,76]; < 0,001
Nebenwirkungen					
SUE	83	0 (0)	41	6 (14,6)	HR: n.b. 0,003 ^g
Therapieabbruch aufgrund von UE ^e	83	0 (0)	41	4 (9,8)	0,06 [0,00; 1,01]; 0,004 ^f
a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). c: Therapieabbrucher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.8.2.2 der Dossierbewertung A15-03). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der diese Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU. d: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als fünf Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen. e: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben. f: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur), unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. g: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens einer Zelle mit 0 Ereignissen.					

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-I), direkter Vergleich:
therapienaive Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs.
TVR + PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29. April 2015 [Tabelle 26])

Endpunkt- kategorie; Instrument; Subskala [Merkmal Subgruppe]	OBV/PTV/R + DSV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	83	83,9 (k.A.)	2,5 (11,4)	40	87,2 (k.A.)	-7,6 (17,9)	8,31 [3,29; 13,33]; 0,001 Hedges'g 0,73 [0,34; 1,11] ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summen- score	83	50,5 (k.A.)	2,2 (4,3)	40	51,3 (k.A.)	-5,5 (11,5)	6,86 [4,36; 9,37]; < 0,001 Hedges'g 1,03 [0,63; 1,43] ^c
psychischer Summen- score	83	51,2 (k.A.)	-0,1 (7,7)	40	52,6 (k.A.)	-6,4 (11,8)	5,28 [2,01; 8,54]; 0,002 Hedges'g 0,68 [0,29; 1,07] ^c
HCVPRO Total Score	83	80,6 (k.A.)	3,1 (8,9)	40	81,7 (k.A.)	-12,4 (20,1)	15,04 [10,02; 20,06]; < 0,001 Hedges'g 1,14 [0,73; 1,54] ^c
a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor. b: Berechnung des pU, Werte stimmen mit Berechnung aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende überein. c: Hedges' g, Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.							

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Exviera® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	24 Wochen		
	53/56	94,6	-
Genotyp 1b	12 Wochen		
	22/22	100	-

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich:
therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR+ PEG + RBV

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29. April 2015 [Tabelle 38])

Endpunkt-kategorie; Endpunkt	OBV/PTV/R + DSV + RBV		TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	19	0 (0)	7	0 (0)	n.b.
Morbidität					
SVR 12 ^a	19	19 (100)	7	4 (57,1)	1,73 [0,94; 3,21]; 0,002 ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder ^c					
körperlicher Summenscore	19	16 (84,2)	6	3 (50,0)	1,68 [0,74; 3,84]; 0,114
psychischer Summenscore	19	10 (52,6)	6	2 (33,3)	1,58 [0,47; 5,29]; 0,570
Nebenwirkungen					
SUE	19	0 (0)	7	0 (0)	HR: n.b. ^f
Therapieabbruch aufgrund von UE ^d	19	0 (0)	7	2 (28,6)	0,08 [0,00; 1,49]; 0,018 ^e
a: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende b: Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet; aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren (siehe Abschnitt 2.8.2.2 der Dossierbewertung A15-03). Eine eigene Sensitivitätsanalyse, in der dieser Patient als Responder gewertet wurde, lieferte daher dieselben Ergebnisse wie die primäre Analyse des pU. c: Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum auf der jeweiligen Skala verbessern oder um weniger als 5 Punkte verschlechtern, werden als Responder angesehen. d: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben. e: Berechnung des IQWiG: RR und 95 %-KI (bei 0 Ereignissen in einem Arm mit Stetigkeitskorrektur); unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]); Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. f: Addendum (Auftrag A15-21) zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Tabelle 15 Überlebenszeitanalyse zum Endpunkt SUE; Hazard Ratio nicht berechenbar aufgrund mindestens					

einer Zelle mit 0 Ereignissen.

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II), direkter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1a ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV + RBV vs. TVR+ PEG + RBV (Studienbeginn bis Behandlungsende)

(IQWiG Dossierbewertung A15-03; Version 1.0, Stand: 29. April 2015 [Tabelle 39])

Endpunkt- kategorie; Instrument; Subskala	OBV/PTV/R + DSV + RBV			TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV+ RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^a
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS	18	81,5 (k.A.)	-0,7 (11,7)	6	70,0 (k.A.)	-6,3 (12,6)	7,91 [-4,43; 20,26]; 0,197
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36							
körperlicher Summen- score	19	52,2 (k.A.)	-0,7 (7,6)	6	52,8 (k.A.)	-5,7 (5,4)	4,86 [-2,07; 11,79]; 0,160
psychischer Summen- score	19	54,6 (k.A.)	-3,6 (9,9)	6	49,5 (k.A.)	-15,6 (16,1)	15,29 [3,91; 26,67]; 0,011 Hedges'g 1,01 [0,04; 1,98] ^b
HCVPRO Total Score	18	84,6 (k.A.)	-1,6 (19,8)	6	77,1 (k.A.)	-23,4 (18,8)	26,42 [8,69; 44,16]; 0,005 Hedges'g 1,07 [0,09; 2,06] ^b
a: Falls nicht anders angegeben: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Baseline zwischen den Armen, mit dem Wert zu Baseline und der Region als Kovariablen und dem Behandlungsarm als Faktor.							
b: Berechnung des IQWiG aus Angaben zu Änderung zum Behandlungsende.							

Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR+ PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25. Juni 2015 [Tabelle 8])

Endpunkt- kategorie; Endpunkt Vergleich; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV		OBV/PTV/R + DSV + RBV		Gruppenunter- schied
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	0 (0)	n.b.
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	0 (0)	82	1 (1,2)	0,67 [0,03; 16,21]; 0,598 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					n.b.
Morbidität					
SVR 12 ^c - Responder					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	91	91 (100)	88	85 (96,6)	1,04 [0,99; 1,08]; 0,078 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	27 (67,5)	82	81 (98,8)	0,68 [0,55; 0,85]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					1,52 [1,21; 1,89]; < 0,001 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)					
SF-36 Responder - körperlicher Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	76 (84,4)	86	61 (70,9)	1,19 [1,01; 1,40]; 0,031 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	14 (35,9)	82	69 (84,1)	0,43 [0,28; 0,66]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,79 [1,76; 4,42]; < 0,001

SF-36 Responder - psychischer Summenscore					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	90	73 (81,1)	86	60 (69,8)	1,16 [0,98; 1,38]; 0,083 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	39	15 (38,5)	82	64 (78,0)	0,49 [0,33; 0,74]; < 0,001 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					2,36 [1,51; 3,69]; < 0,001
Nebenwirkungen					
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)					HR [95 %-KI]; p-Wert ^e
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	2 (2,1)	91	2 (2,2)	0,95 [0,13; 6,76]; 0,961
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	5 (12,5)	82	1 (1,2)	8,94 [1,00; 80,06]; 0,018
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,11 [0,01; 2,01]; 0,135
Therapieabbruch aufgrund von UE ^f					
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
PEARL-II	95	0 (0)	91	2 (2,2)	0,19 [0,01; 3,94]; 0,156 ^a
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV					
MALACHITE-II	40	3 (7,5)	82	0 (0)	14,17 [0,75; 267,91]; 0,012 ^a
adjustierter indirekter Vergleich^b					
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV					0,01 [0,00; 0,92]; 0,046
a: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andrés A. et al.; 1994]). b: adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al. ; 1997] c: sustained virological response 12 Wochen nach Therapieende d: Therapieabbrecher wurden vom pU als Non-Responder gewertet. Aus den verfügbaren individuellen Patientendaten konnte für alle Patienten bis auf zwei in der Studie MALACHITE-II verifiziert werden, dass die Patienten tatsächlich Non-Responder waren. Eine Sensitivitätsanalyse des IQWiG, in der diese 2 Patienten als Responder gewertet wurden, lieferte aber ähnliche Ergebnisse: RR = 1,41 [1,16; 1,72]; 0,001. e: Ergebnisse einer Überlebenszeitanalyse. f: Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben.					

Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT (MALACHITE-II; PEARL-II), indirekter Vergleich: therapieerfahrene Patienten mit CHC Genotyp 1b ohne Zirrhose, OBV/PTV/R + DSV vs. TVR+ PEG + RBV

(Addendum A15-21 zu den IQWiG Dossierbewertungen A15-03 und A15-04; Version 1.0, Stand: 25. Juni 2015 [Tabelle 9])

Endpunkt-kategorie; Endpunkt; Studie	OBV/PTV/R + DSV bzw. TVR + PEG + RBV			OBV/PTV/R + DSV+ RBV			Gruppen- unterschied
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Behand- lungsende MW (SD)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b Hedges'g [95 %-KI] ^c
Morbidität (unter Behandlung)							
EQ-5D VAS							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	91	79,1 (k.A.)	3,4 (12,1)	86	79,4 (k.A.)	-0,2 (12,3)	3,48 [0,09; 6,87]; 0,044 0,29 [0,00; 0,59]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE II	39	82,4 (k.A.)	-9,3 (18,6)	82	82,6 (k.A.)	2,5 (16,0)	-11,88 [-17,87; -5,89]; < 0,001 -0,70 [-1,09; -0,30]
adjustierter indirekter Vergleich^d							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							15,4 [7,72; 23,08]; < 0,001 0,99 [0,5; 1,48]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (unter Behandlung)							
SF-36 (körperlicher Summenscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	51,1 (k.A.)	-0,5 (5,9)	86	52,2 (k.A.)	-2,1 (6,1)	1,32 [-0,35; 2,99]; 0,121 0,26 [-0,03; 0,56]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	51,4 (k.A.)	-8,0 (8,0)	82	49,8 (k.A.)	0,6 (7,1)	-8,21 [-10,84; -5,58]; < 0,001 -1,16 [-1,56; -0,75]
adjustierter indirekter Vergleich^d							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,20 [6,75; 13,65]; < 0,001 1,42 [0,91; 1,92]

SF-36 (psychischer Summenscore)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	90	49,6 (k.A.)	0,1 (8,5)	86	48,8 (k.A.)	-2,4 (8,4)	2,81 [0,42; 5,21]; 0,022 0,29 [0,00; 0,59]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	53,5 (k.A.)	-8,9 (10,1)	82	51,6 (k.A.)	-0,7 (7,9)	-8,10 [-11,49; -4,70]; < 0,001 -0,94 [-1,34; -0,54]
adjustierter indirekter Vergleich^d							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							10,70 [6,33; 15,07]; < 0,001 1,24 [0,74; 1,74]
HCVPRO (Total Score)							
OBV/PTV/R + DSV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
PEARL-II	88	77,3 (k.A.)	1,5 (13,4)	85	77,0 (k.A.)	-1,6 (14,6)	3,19 [-0,84; 7,21]; 0,120 0,22 [-0,08; 0,52]
TVR + PEG + RBV vs. OBV/PTV/R + DSV + RBV							
MALACHITE-II	39	83,6 (k.A.)	-18,6 (18,2)	82	81,6 (k.A.)	-0,8 (15,2)	-17,69 [-23,88; -11,50]; < 0,001 -1,09 [-1,50; -0,68]
adjustierter indirekter Vergleich^d							
OBV/PTV/R + DSV vs. TVR + PEG + RBV							20,9 [13,09; 28,71]; < 0,001 1,31 [0,81; 1,81]
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: MWD, KI und p-Wert berechnet mittels eines ANCOVA-Modells zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Armen, mit dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable und dem Behandlungsarm als Faktor. c: Berechnung unter Verwendung von Daten, die nicht mit dem Wert zu Studienbeginn adjustiert waren. d: adjustierter indirekter Vergleich nach [Bucher HC et al.; 1997]							

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

SVR 12-Raten bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Fachinformation Exviera® Tabelle 12 [TURQUOISE-II], Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit Ribavirin		
	n/N	%	KI
Genotyp 1a	über 24 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	39/42	92,9	-
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	10/10	100	-
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	13/13	100	-
Genotyp 1b	über 12 Wochen		
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf PEG/RBV	25/25	100	-
Vorheriges partielles Ansprechen auf PEG/RBV	6/7	85,7	-
Vorheriger Relapse bei PEG/RBV	14/14	100	-

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

SVR 12-Raten bei HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern in der TURQUOISE-I (Fachinformation Exviera® Tabelle 15, Stand: Januar 2015)

Behandlungsergebnis	Arm A 12 Wochen N = 31			Arm B 24 Wochen N = 32		
	n/N	(%)	[95% KI]	n/N	(%)	[95% KI]
SVR 12	29/31	(93,5)	[79,3; 98,2]	29/32	(90,6)	[75,8; 96,8]

ANCOVA: Analysis of covariance; CHC: chronische Hepatitis C; DSV: Dasabuvir; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HCVPRO: Hepatitis-C-Virus Patient-Reported Outcomes; HCV RNA: Hepatitis C Virus Ribonukleinsäure; HR: Hazard Ratio; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); IE: internationale Einheiten; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OBV: Ombitasvir; PEG: Peginterferon alfa; PTV: Paritaprevir; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36: Health Survey Short Form; SVR 12: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TVR: Telaprevir; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

Anzahl: ca. 14.700 Patienten

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 600 Patienten

c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)

und

d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose) Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

Anzahl: ca. 43.500 Patienten

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)

Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)

Anzahl: ca. 2.900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Exviera® (Wirkstoff: Dasabuvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. Juni 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dasabuvir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

4. Therapiekosten

Genotyp 1

- a) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)
- b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin
- c) Therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a)
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b)
- d) Therapieerfahrene Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1a/1b:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin

[inklusive Patienten nach einer Lebertransplantation (ohne dekompensierte Zirrhose), Genotyp 1:
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)	Behandlungs- dauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Genotyp 1b Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (mit Zirrhose)					

¹ Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen. (Fachinformation Exviera®, Stand Januar 2015)

Genotyp 1b Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir	1 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax® + Dasabuvir			
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b² Lebertrans- plantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 24 Wochen	168	168
		2 x täglich		168	168
		2 x täglich		168	168
		24 Wochen Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Früh- responder) ³	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 28 Wochen	168	168
		2 x täglich		196	196
		1 x wöchentlich		28	28
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Therapie- erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	224	224
		2 x täglich		336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapie- erfahrene mit Zirrhose / Null- Responder	Boceprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	308	308
		2 x täglich		336	336
		1 x wöchentlich		48	48

² Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Exviera und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. (Fachinformation Exviera®, Stand Januar 2015)

³ Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24. (Fachinformation Victrelis®, Stand Februar 2015)

		4 Wochen Ribavirin + PegInterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Relapse- Patienten ⁴ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ⁵	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs- zyklus von 24 Wochen	84 168 24	84 168 24
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapie- erfahrene	Telaprevir + Ribavirin +Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich 12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangs- viruslast) ^{6,7}	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 24 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs- zyklus von 24 Wochen	168 24	168 24
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapie- erfahrene ⁸	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich 48 Wochen Ribavirin + Peginterferon	Ein Behandlungs- zyklus von 48 Wochen	336 48	336 48

⁴ Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.

⁵ Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12. (Fachinformation Incivo®, Stand Juli 2014)

⁶ Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) (≤ 800.000 I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.

⁷ Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.

⁸ Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol® / Ribavirin generisch und Pegintron®: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.

Therapie- erfahrene ⁹	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungs- zyklus von 72 Wochen	504	504
		1 x wöchentlich		72	72
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon			(in einem Behandlungs- zyklus von 72 Wochen)

Verbrauch:**Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b**

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch- schnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax ^{®10}	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Dasabuvir	500mg (2 x 250mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Ribavirin ¹⁰	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 (84) Tab.	420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (mit Zirrhose)				
Genotyp 1b Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax ^{®10}	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg)	56 Tab.	168 Tab.
	+ Dasabuvir	500mg (2 x 250mg)	56 Tab.	168 Tab.
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax ^{®10}	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg)	56 Tab.	336 Tab.
	+ Dasabuvir	500mg (2 x 250mg)	56 Tab.	336 Tab.
	+ Ribavirin ^{10,12}	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
Genotyp 1a/1b² Lebertrans- plantierte Patienten				

⁹ Behandlung Therapieerfahrener / Genotyp 1 mit der Kombination Copegus[®] und Pegasys[®]: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.

¹⁰ Die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Exviera[®] angewendet werden, sind zu beachten. (Fachinformation Exviera[®], Stand Januar 2015)

¹¹ Körpergewicht < 75 kg

¹² In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag. (Fachinformation Exviera[®], Stand Januar 2015)

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch- schnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ³	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.016 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	980 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 (4) Fs	28 Fs
Therapienaive und Therapie- erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2.688 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapie- erfahrene mit Zirrhose / Null- Responder	Boceprevir	2.400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3.696 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relapse- Patienten ⁴ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ⁵	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapie- erfahrene	Telaprevir	2.250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsvirus- last) ^{6,7}	Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapie- erfahrene ⁸	Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1.680 Tab.
	+ Peginterferon	100 µg ¹¹	12 Fs	48 Fs

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurch- schnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Therapie- erfahrene ⁹	Ribavirin	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2.520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax [®])	16.995,00 €	16.025,92 € [1,77 € ¹³ ; 967,31 € ¹⁴]
Dasabuvir (Exviera [®] 250mg)	1.655,00 €	1.561,99 € [1,77 € ¹³ ; 91,24 € ¹⁴]
Boceprevir (Victrelis [®])	3.146,09 € ¹⁵	3.144,32 € [1,77 € ¹³]
Telaprevir (Incivo [®] 375mg)	9.359,53 € ¹⁵	9.357,76 € [1,77 € ¹³]
Ribavirin (Copegus [®] 200 mg)	1.004,21 €	822,27 € [1,77 € ¹³ ; 180,17 € ¹⁴]
Ribavirin (generisch 200 mg)	764,05 €	726,54 € [1,77 € ¹³ ; 35,74 € ¹⁴]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück) 377,65 € (84 Stück)	707,72 € [1,77 € ¹³ ; 34,80 € ¹⁴] 358,48 € [1,77 € ¹³ ; 17,40 € ¹⁴]
Peginterferon (Pegasys [®] 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück) 1.147,34 € (4 Stück)	3.052,37 € [1,77 € ¹³ ; 308,16 € ¹⁴] 1.042,85 € [1,77 € ¹³ ; 102,72 € ¹⁴]
Peginterferon (PegIntron [®] 100 µg)	3.051,66 €	2.878,88 € [1,77 € ¹³ ; 171,01 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

¹³ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁴ Rabatt nach § 130a SGB V.¹⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b**

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)	-	-	-	-
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)	-	-	-	-
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b² Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ³	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs-woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Relapse-Patienten ⁴ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ⁵	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs-woche 4, 12	2	89,50 €
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	4 x in Behandlungs-woche 4, 12, 24, 36	4	89,50 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) ^{6,7}	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose); Therapieerfahrene ⁸	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €
Therapieerfahrene ⁹	Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patienten-gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax [®] (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
	Ribavirin	1.773,92 €
Viekirax [®] + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax [®] (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b² Lebertransplantierte Patienten	Viekirax [®] (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Dasabuvir	9.371,94 €
	Ribavirin	3.538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Triple Therapie		
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)		
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) ³	Boceprevir	18.865,92 €
	Ribavirin	4.933,62 €
	Peginterferon	7.147,59 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive und Therapie- erfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25.154,56 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapieerfahrene mit Zirrhose / Null-Responder	Boceprevir	34.587,52 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive und Relapse- Patienten ⁴ ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen ⁵	Telaprevir	28.073,28 €
	Ribavirin	4.111,35 €
	Peginterferon	6.104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28.073,28 €
	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsviruslast) ^{6,7}	Ribavirin	4.111,35 €
	Peginterferon	6.104,74 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene ⁸	Ribavirin	7.265,40 €
	Peginterferon	11.515,52 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)		
Therapieerfahrene ⁹	Ribavirin	12.334,05 €
	Peginterferon	18.314,22 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

e) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1a/1b:

[Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Genotyp 1b ohne Zirrhose)
Dasabuvir in Kombination mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin (Genotyp 1a, Genotyp 1b mit kompensierter Zirrhose)]

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		2 x täglich		84	84
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)		12 Wochen Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin			
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax [®] + Dasabuvir	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 12 Wochen	84	84
		2 x täglich		84	84
		12 Wochen Viekirax [®] + Dasabuvir			
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		2 x täglich		168	168
		2 x täglich		168	168
Genotyp 1a/1b² Lebertransplantierte Patienten		24 Wochen Viekirax [®] + Dasabuvir + Ribavirin			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie					
Genotyp 1 Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin +Peginterferon	2 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		1x wöchentlich		48	48
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Verbrauch:**Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotyp 1a/1b**

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax ^{®10} + Dasabuvir + Ribavirin ¹⁰	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 (84) Tab.	168 Tab. 168 Tab. 420 Tab.
Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax ^{®10} + Dasabuvir	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg)	56 Tab. 56 Tab.	168 Tab. 168 Tab.
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b² Lebertransplantierte Patienten	Viekirax ^{®10} + Dasabuvir + Ribavirin ^{10,12}	25mg/150mg/100mg (2 x 12,5mg/75mg/50mg) 500mg (2 x 250mg) 1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	56 Tab. 56 Tab. 168 Tab.	336 Tab. 336 Tab. 840 Tab.
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie				
Genotyp 1 (ink. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin + Peginterferon	1.000 mg ¹¹ (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg]) 180 µg	168 Tab. 12 Fs	1.680 Tab. 48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	16.995,00 €	16.025,92 € [1,77 € ¹³ ; 967,31 € ¹⁴]
Dasabuvir (Exviera® 250mg)	1.655,00 €	1.561,99 € [1,77 € ¹³ ; 91,24 € ¹⁴]
Ribavirin (generisch 200 mg)	744,29 € (168 Stück)	707,72 € [1,77 € ¹³ ; 34,80 € ¹⁴]
	377,65 € (84 Stück)	358,48 € [1,77 € ¹³ ; 17,40 € ¹⁴]
Peginterferon (Pegasys® 180 µg)	3.362,30 € (12 Stück)	3.052,37 € [1,77 € ¹³ ; 308,16 € ¹⁴]
	1.147,34 € (4 Stück)	1.042,85 € [1,77 € ¹³ ; 102,72 € ¹⁴]
Ribavirin (Copegus® 200 mg)	1.004,21 €	822,27 € [1,77 € ¹³ ; 180,17 € ¹⁴]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotyp 1a/1b

Population bzw. Patienten- gruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (12 Wochen)		
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) Genotyp 1b Therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
	Ribavirin	1.773,92 €
Viekirax® + Dasabuvir (12 Wochen)		
Genotyp 1b Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (ohne Zirrhose)	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	48.077,76 €
	Dasabuvir	4.685,97 €
Viekirax® + Dasabuvir + Ribavirin (24 Wochen)		
Genotyp 1a¹ Therapienaive und therapie- erfahrene Patienten (mit Zirrhose) Genotyp 1a/1b² Lebertransplantierte Patienten	Viekirax® (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir)	96.155,52 €
	Dasabuvir	9.371,94 €
	Ribavirin	3.538,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie		
Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)		
Genotyp 1 (inkl. Patienten nach einer Lebertransplantation)	Ribavirin	8.222,70 €
	Peginterferon	12.209,48 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Juli 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Juli 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.