

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 A**

*Chronische Hepatitis C*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand 13.07.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	121
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	121
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland.....	26
Tabelle 3-2: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland .....	28
Tabelle 3-3: Gemeldete (2004 bis 2015) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2016 bis 2020 .....	33
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-6: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, über die Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, über die FDC SOF/VEL-basierten Regime und die Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika.....	52
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie). .....	62
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittskosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	80
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	86
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	87
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	90
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile .....	97
Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen.....	102
Tabelle 3-18: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Eplusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose.....	103
Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen Eplusa und anderen Arzneimitteln .....	108
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	122

Tabelle 3-21: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Studien/Aktivitäten im  
Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung ..... 123

Tabelle 3-22: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung ..... 125

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2003 bis 2015, geschätzt für 2016 bis 2021 .....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AMG	Arzneimittelgesetz
ATC/DDD-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen
BCRP	Breast Cancer Resistance Proteins
BSC	Best Supportive Care
ca.	Circa
CHC	Chronische Hepatitis C
CPT	Child-Pugh-Turcotte-Klasse/Klassifikation
CYP	Cytochrom P
d	Tag(e)
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanzen (direct-acting antiviral agents)
DCV	Daclatasvir
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
dekomp.	dekompensiert
DSV	Dasabuvir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminalen Niereninsuffizienz (end stage renal disease)
EU	Europäische Union
FDC	Fixdosiskombination (fixed dose combination)
FS	Fertigspritze
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
IFN	Interferon
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
k. A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
LDV/SOF	Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir
MwSt	Mehrwertsteuer
NS	Nicht strukturelles Protein
OBV/PTV/r	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir
PEG	Peginterferon alfa-2a
PEG2a	PEG-Interferon alfa-2a
PEG2b	PEG-Interferon alfa-2b
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOF	Sofosbuvir
SOF/VEL	Fixdosiskombination Sofosbuvir/Velpatasvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
Tab.	Tablette(n)
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TE	Therapieerfahren
TEL	Telaprevir
TN	Therapienaiv
VEL	Velpatasvir

W	Woche(n)
WHO	World Health Organisation
z. B.	Zum Beispiel
z. T.	Zum Teil
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes „*Epclusa* wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“ und unter Anwendung der Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bezieht sich das vorliegende Dossier auf folgende zVTn:

#### Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose:

##### *Genotyp 1:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) durch Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp 1 (*mit/ohne Zirrhose*) ist die **Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF)** oder auch für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 (*ohne Zirrhose*) die **Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OBV/PTV/r) plus Dasabuvir (DSV) (ggf. plus Ribavirin [RBV])** als zVT anzusehen.

##### *Genotyp 2:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 2 ist die **Kombination aus SOF und RBV** als zVT anzusehen.

##### *Genotyp 3:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 3 ist die **Kombination aus SOF und RBV** als zVT anzusehen.

##### *Genotyp 4:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 4 (*mit/ohne Zirrhose*) ist die **Kombination aus LDV/SOF** oder auch für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten (*ohne Zirrhose*) die **Kombination aus OBV/PTV/r plus RBV** als zVT anzusehen.

##### *Genotyp 5:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 5 ist die **Kombination aus Peginterferon alfa (PEG) und RBV** als zVT anzusehen.

##### *Genotyp 6:*

- Für *therapienaive und therapieerfahrene* Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 6 ist die **Kombination aus PEG und RBV** als zVT anzusehen.

#### Patienten mit dekompenzierter Zirrhose:

- Für Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 ist die **Kombination aus LDV/SOF plus RBV** als zVT anzusehen.

- **Für Patienten mit CHC durch die weiteren HCV-Genotypen ist Best Supportive Care (BSC) als zVT anzusehen.**

Die Ausführungen für die zVTn für Patienten mit HCV-Genotyp 1-6-Infektion beziehen sich auch auf Patienten mit Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)/HCV-Ko-Infektion, da für diese Population vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keine eigenständige zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein **Beratungsgespräch** (Vorgangsnummer 2015-B-183) mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ **hat am 19. Februar 2016** stattgefunden.

**Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [1]:**

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir plus Velpatasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C - Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, 6 - ist:

- für Genotyp 1: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir oder auch für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Dasabuvir (ggf. plus Ribavirin).
- für Genotyp 2: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin.
- für Genotyp 3: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Sofosbuvir plus Ribavirin.
- für Genotyp 4: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose) die Kombination aus Ledipasvir/Sofosbuvir oder auch für therapienaive und therapieerfahrene Patienten (ohne Zirrhose) die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus Ribavirin.
- für Genotyp 5: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin.
- für Genotyp 6: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten die Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin.

Bei dekompenzierter Zirrhose ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Genotyp 1: Ledipasvir/Sofosbuvir plus Ribavirin.
- für die weiteren Genotypen: Best Supportive Care."

Der G-BA führt dazu aus: „Als „Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“

„Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.“

„Therapierelevante Patientengruppenkonstellationen sollten untersucht werden, z.B. therapienaive Patienten, therapieerfahrene Patienten (ggf. Relapser, Non-Responder), HBV/HIV-Koinfizierte.“

Darüber hinaus erläutert der G-BA, dass bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie diejenigen Behandlungsregime einbezogen wurden, „für die der G-BA einen Zusatznutzen festgestellt hat. Im Beschluss zu Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Mai 2015 wurde bei den Genotypen 1 und 4 für die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir ein Zusatznutzen festgestellt. Die Kombination mit Ribavirin wurde dagegen bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten (ohne Zirrhose, mit kompensierter Zirrhose) nicht bewertet und kann daher zum jetzigen Zeitpunkt für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dieser Patientengruppen nicht berücksichtigt werden, auch wenn eine entsprechende Zulassung vorliegt.“

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gilead folgt den Empfehlungen des G-BA zur zVT für alle Patientenpopulationen.

Aufgrund einer Änderung der Fachinformation, ist LDV/SOF bei Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 und Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose sowohl mit RBV (Behandlungsdauer 12 Wochen) als auch ohne RBV (Behandlungsdauer 24 Wochen)

zugelassen; beide Therapieoptionen sollten daher entsprechend als zVT berücksichtigt werden. Da das RBV-haltige Therapieregime zwar zugelassen, jedoch nicht nutzenbewertet ist, wurde vom G-BA für diese beiden Patientenpopulationen nur die Kombination aus LDV/SOF ohne die Zugabe von RBV als zVT festgelegt. Vor diesem Hintergrund werden die vorliegenden Daten zu der Kombination LDV/SOF+RBV bei Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose aus Gründen der Vollständigkeit zwar dargestellt, jedoch nicht für die Nutzenableitung herangezogen.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Überprüfung, welche der zur Therapie der CHC empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikationen „Behandlung der chronischen Hepatitis“ haben, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite „Fachinfo-Service“ (<http://www.fachinfo.de/>). Darüber hinaus wurden die Leitlinien der Fachgesellschaften berücksichtigt [2-4].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-183. Velpatasvir/Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Infektion bei Erwachsenen. 2016.
- [2] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2015. Verfügbar unter:

[http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012a\\_S3\\_Hepatitis-C-Addendum\\_2015-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf)

- [3] *European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236.*
- [4] *AASLD IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, Updated 04/16. 2016. Verfügbar unter: [http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_April\\_2016\\_e1.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2016_e1.pdf).*

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Hepatitis C ist eine durch das HCV ausgelöste weltweit auftretende Infektionskrankheit [1]. Die CHC ist eine seit mehr als 6 Monaten bestehende Infektion (HCV-Ribonukleinsäure [RNA] positiv), die zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen kann [2].

Zielpopulation für die Behandlung mit der Fixdosiskombination (FDC) aus SOF und Velpatasvir (VEL) sind erwachsene Patienten mit CHC.

#### **Chronische Hepatitis C:**

##### ***Erreger***

Das HCV wird aufgrund seiner Genom-Sequenz, der Anordnung der Proteine sowie seiner Eigenschaften bei der Replikation der Familie der Flaviviridae zugeordnet [3, 4]. Das Virus zeichnet sich durch eine hohe genetische Variabilität aus. Eine Schutzimpfung steht nicht zur Verfügung. Es besteht jedoch die Möglichkeit, das Virus durch eine medikamentöse Therapie dauerhaft zu eliminieren. Dadurch wird das Risiko für das Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen (insbesondere Leberschädigung und hepatozelluläres Karzinom [HCC]) gesenkt.

Mit Hilfe der Analyse der RNA-Sequenzen lassen sich die Hepatitis-C-Virusisolate Genotypen zuordnen, die aufgrund genetischer Unterschiede weiter in Subtypen unterteilt werden. Insgesamt sind sechs HCV-Genotypen (Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6) und mehr als 80 Subtypen bekannt (z.B. Genotyp 1a und Genotyp 1b) [5].

In Europa und in den USA findet man vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3, wobei in Europa der Genotyp 1 am häufigsten ist (zur Prävalenz der Genotypen in Deutschland siehe Kapitel 3.2.3). Die Genotypen sind in den Altersgruppen der Erkrankten deutlich unterschiedlich verteilt. Bei jüngeren Patienten dominiert Genotyp 1a, bei älteren Patienten Genotyp 1b. In den mittleren Altersgruppen ist auch Genotyp 3a häufig anzutreffen [6]. Unterschiede in der Virulenz der Genotypen oder Subtypen ließen sich bis heute nicht nachweisen [7]. Der Genotyp ist jedoch bei den bisher verfügbaren direkt antiviralen HCV-Therapien ein

wichtiger Prognosefaktor, weil gesichert ist, dass der Genotyp 3 schlechter auf eine antivirale Therapie anspricht als die anderen Genotypen [8].

### **Infektionsweg**

Gesichert ist die Übertragung des HCV *auf parenteralem Weg* durch Kontakt zu kontaminiertem Blut (Blut oder Blutprodukte) [7, 9]. Das Virus kann auch in anderen *Körperflüssigkeiten* (wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma) nachweisbar sein. Eine Ansteckung durch diese Körperflüssigkeiten ist jedoch sehr unwahrscheinlich [7]. Darüber hinaus kommt eine *vertikale Übertragung* bei 1-6% der Kinder von HCV-infizierten Müttern vor [2]. Eine Virusübertragung über den Stillvorgang gilt nach derzeitiger Datenlage als unwahrscheinlich [7].

### **Risikogruppen**

Es gibt Personengruppen, die sich vor 1992 bei Blutübertragungen im Rahmen von Operationen mit Hepatitis C infiziert haben oder die beispielsweise aufgrund ihres Verhaltens, ihres Berufes oder aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für eine HCV-Infektion haben.

Da eine Übertragung des HCV auf parenteralem Weg durch Kontakt zu kontaminiertem Blut gesichert ist, gilt die Risikogruppe der i. v.-Drogenkonsumenten bei gemeinsamem Gebrauch von Spritzen und Kanülen als besonders gefährdet [7]. Bei gemeinsamer Verwendung von Utensilien geht auch intranasaler Drogenkonsum mit einem erhöhten HCV-Infektionsrisiko einher [7]. In bestimmten Betroffenengruppen (z.B. bei HIV-positiven Patienten oder Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten) bzw. bei bestimmten Sexualpraktiken scheint ein relevantes Übertragungsrisiko zu existieren [7]. Eine HIV/HCV-Ko-Infektion geht meist mit einer erhöhten Viruslast durch das HCV einher, was zu einer erhöhten Infektiosität beitragen könnte. Höhere Infektionsraten für das HCV von bis zu 36% über eine vertikale Virusübertragung von der Mutter auf das Kind wurden v. a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet [7].

Das Infektionsrisiko durch Stichverletzungen mit HCV-kontaminierten Kanülen beträgt im Durchschnitt weniger als 1% [7]. Beruflich bedingte HCV-Infektionen, z. B. im medizinischen Bereich, können nicht ausgeschlossen werden [7]. Welche Rolle z. B. Tätowierungen und Piercings, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HCV-Übertragung spielen, ist noch nicht geklärt [7].

Laut den aktuellen Meldedaten des Robert Koch-Instituts (RKI) ist der häufigste Transmissionsweg bei den gemeldeten Erstdiagnosen der i.v. Drogenkonsum (81,5%), gefolgt von der Verabreichung von Blutprodukten vor Einführung der diagnostischen Testung von Blut und Blutprodukten im Jahr 1991 (6,9%), der sexuellen Transmission in der Gruppe der Männer mit Sex mit Männern (5,6%), der Dialyse (1,0%) sowie der perinatalen Übertragung (0,4%) [10].

### ***Klinische Symptomatik***

Die Hepatitis C verläuft klinisch häufig uncharakteristisch und ist durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z. T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet [7]. Bei der weiteren Abklärung der klinischen Symptomatik durch Routine-Laboruntersuchungen ist zu beachten, dass eine Hepatitis C auch bei Vorliegen normaler Leberfunktionswerte nicht ausgeschlossen werden darf, denn bei ca. 40% der Infizierten liegen normale Transaminasenwerte vor [2]. Normale Transaminasenwerte schließen auch eine Fibroseprogression oder ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium nicht aus [2].

### ***Diagnose***

Die Basisdiagnostik besteht im Nachweis spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels Immunoassay. Bei Verdacht auf eine HCV-Infektion erfolgt der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA. Zur Planung und Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie erfolgt die Bestimmung des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration [7]. Weitere diagnostische Maßnahmen sind erforderlich, um die Krankheitsaktivität und hier besonders die Entzündungsaktivität in der Leber einzuschätzen sowie Informationen über den möglichen Fibrosierungsgrad zu erhalten.

Die Beurteilung einer möglichen Leberfibrose kann durch eine Leberbiopsie oder nicht-invasiv, sonographisch mittels transienter Elastografie erfolgen. Die Indikation zur Leberbiopsie ist gegeben, wenn zu erwarten ist, dass der Befund hinsichtlich des weiteren Vorgehens therapierelevant ist. Bei einer Leberbiopsie sollten der Grad der Fibrose (Staging) und die entzündliche Aktivität (Grading) bestimmt werden. Hierzu wird die Verwendung einheitlicher Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores empfohlen [11]. Zur Quantifizierung des Ausmaßes der Entzündung und der Fibrose wird beispielsweise der METAVIR-Score verwendet, der auf einer Skala von 0-4 basiert (F0=keine Fibrose; F4=Zirrhose) [12]. Analog dazu dient die Child-Pugh-Turcotte-Klasse/Klassifikation (CPT) der Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien [13]. Anhand dieser Stadien lässt sich die Prognose des Patienten abschätzen. Ggf. muss bei entsprechenden Anhaltspunkten untersucht werden, ob ein HCC vorliegt [2].

### ***Natürlicher Verlauf der chronischen HCV-Infektion***

Nach der Ansteckung mit dem HCV beginnt die akute Phase der Infektion. Etwa 50-85% der akuten Hepatitis C-Infektionen gehen in eine chronische Form der Erkrankung über, bei der auch sechs Monate nach der Infektion noch HCV nachweisbar sind [2, 14-17]. Eine spontane Viruselimination und Ausheilung tritt bei Patienten mit CHC selten auf [7].

- Die CHC führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [2]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit CHC signifikant erhöhte leberbezogene Mortalitätsraten (standardisierte Mortalitätsratio 16,8; 95%-KI [Konfidenzintervall]15,4-18,3) auf [2]. Bis 2030 wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen sowie der HCV-induzierten Mortalität erwartet [2]. Dies wird zu einer signifikanten Steigerung der Kosten im Gesundheitswesen führen [2].
- Der Verlauf der CHC bzw. die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist eine große Variabilität auf. Bei 2-35% der chronisch Infizierten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose [2]. Selbst bei Patienten, bei denen noch eine gute Leberfunktion gegeben ist (Stadium Child A) beträgt die jährliche Mortalitätsrate der Leberzirrhose ca. 4% [2]. Die 5-Jahres-Mortalität bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3/F4 nach Scheuer) beträgt ca. 10-20% [2].
- Die häufigsten HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen sind hepatische Dekompensationen und das HCC. Etwa 4% (2-5%) aller Patienten mit HCV-Infektion und Zirrhose entwickeln jährlich ein HCC [2, 18, 19]. Die 1-Jahres-Mortalität des HCC liegt bei 58-61% [20].

Prognoseabschätzung: Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich, weil die Fibroseprogression nicht linear verläuft [2, 21].

Auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ist ein rascher Übergang in ein Zirrhose-Stadium möglich [2]. Wird in der initialen Leberbiopsie histologisch keine signifikante Fibrose (Stadium 0-1) nachgewiesen, ist damit keinesfalls ausgeschlossen, dass es nicht doch im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer raschen Fibroseprogression kommt. Eine signifikante Bedeutung für die Geschwindigkeit der Fibroseprogression hat das Alter des Patienten – sowohl zum Zeitpunkt der Ansteckung als auch im Verlauf der Erkrankung [2].

Etwa ein Viertel der Patienten mit initial geringem Fibrorestadium entwickeln im Verlauf der Erkrankung (Median ca. 4 Jahre) eine signifikante Progression der Fibrose. Dies ist vergleichbar mit dem Anteil der Patienten, die initial bereits ein fortgeschrittenes Fibrorestadium aufweisen [2].

Minderung der Lebensqualität: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, subklinische kognitive Störungen und psychomotorische Veränderungen betreffen bis zu 35-68% der Patienten mit CHC. Nicht-Therapie-assoziierte depressive Symptome können bei 2-30% der Patienten dokumentiert werden [2].

Extrahepatische Manifestationen: Etwa 40-74% aller Patienten haben darüber hinaus mindestens einmal eine extrahepatische Manifestation der CHC, vermutlich ausgelöst durch immunologische Prozesse [4]. Die extrahepatischen Manifestationen können ganz

unterschiedliche Erkrankungsformen betreffen: endokrine (z. B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus), rheumatische (z. B. rheumatoide Gelenkbeschwerden, Sicca-Syndrom), hämatologische (z. B. lymphoproliferative Erkrankungen, Thrombozytopenie, Anämie), dermatologische (z. B. Porphyria cutanea tarda, Pruritus) oder andere (z. B. Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Kardiomyopathie, Schilddrüsen- oder Pankreaskarzinom) [2]. Schwerpunktmäßig sind Gelenke, Muskeln und die Haut betroffen [4].

### ***Klassifikationsschemata, Einteilung nach Stadien***

Für die CHC gibt es keine wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata oder Stadieneinteilungen.

Für die Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading) und des Fibrorestadiums (Staging) nach einer Leberbiopsie existieren verschiedene Scoring-Systeme [22]. Gemäß den Empfehlungen der pathologischen Konsensuskonferenz sollten einheitliche Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores angewendet werden [11]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet *et al.* [23], Batts und Ludwig [24], Ishak *et al.* [25] sowie Bedossa *et al.* (sogenannter METAVIR- Score) [26]. Die am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR Score und der Ishak Score.

### ***Therapieziel***

Das Ziel der Therapie der CHC ist die Virus-Elimination und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [2]. Daten einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie mit nahezu 29.000 Patienten zeigen eine Reduktion der hepatischen Morbidität und Mortalität bei Patienten, bei denen das Virus nicht mehr nachweisbar war [27]. Diese Daten bestätigen die Erkenntnisse einer anderen großen Kohortenstudie wonach die Mortalitätsraten aufgrund hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA signifikant höher waren als bei Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA [28]. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR; sustained virologic response) kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines HCC vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden [2].

Ein HCC ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Überlebenskurven für 520 Patienten aus Kanada und Europa mit CHC und fortgeschrittener hepatischer Fibrose zeigen, dass die Mortalitätsraten bei Patienten, die ein SVR erreichten, im Langzeitverlauf wesentlich niedriger waren als bei Patienten, die kein SVR erreichten [29]. Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis [30].

### ***Aktionsplan für eine nationale Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland***

Die Deutsche Leberstiftung hat gemeinsam mit dem „Aktionsbündnis Hepatitis und Drogengebrauch“ sowie der Deutschen Leberhilfe e.V. einen Aktionsplan für eine nationale

Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland erarbeitet. Der im Juli 2013 vorgestellte Aktionsplan zeigt die notwendigen Schritte zur Vorbeugung, Diagnostik und Verbesserung der Patientenversorgung im Bereich der Virushepatitis auf [31]. Ziel ist es, neue Infektionen mit einem Hepatitisvirus zu vermeiden und möglichst viele Menschen mit bestehender akuter und chronischer Virushepatitis zu erkennen und zu behandeln, um Krankheitsfolgen zu vermeiden. Darüber hinaus gilt es, den Abbau der Stigmatisierung von Menschen mit Virushepatitiden zu intensivieren. Die beteiligten Institutionen sind die Deutsche Leberhilfe e.V. und das Aktionsbündnis „Hepatitis und Drogengebrauch“ (mit der Deutschen AIDS-Hilfe e.V., Akzept e.V., dem JES-Bundesverband, dem Bundesverband der Eltern und Angehörigen für akzeptierende Drogenarbeit und der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin) sowie die Deutsche Leberstiftung. Die vorgeschlagenen Maßnahmen decken sich mit internationalen Empfehlungen, wie den im April 2014 publizierten WHO-Leitlinien zum Screening, zur Versorgung und Behandlung der Hepatitis C [32].

### ***BIS 2030 – Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen***

Das Bundeskabinett hat am 6. April 2016 den Entwurf einer Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C sowie anderer sexuell übertragbarer Infektionen ("BIS 2030 - Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend") beschlossen. Im Mittelpunkt der Strategie steht dabei, Wissen zu vermitteln und Kompetenzen zu erweitern, um die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass Menschen verantwortungsvoll mit sexuell übertragbaren Infektionen umgehen und darin bestärkt werden, Präventions- und Versorgungsangebote wahrzunehmen [33].

### ***Charakterisierung der Patientengruppen, die für die Behandlung mit der FDC aus SOF und VEL gemäß der Zulassung in Frage kommen (Zielpopulation)***

Zielpopulation für die Behandlung mit SOF und VEL sind erwachsene Patienten mit CHC.
--

Aufgrund der Wirkung der FDC aus SOF und VEL wird die Behandlung der folgenden Patienten über 18 Jahre mit HCV-Infektion ermöglicht:

1. Patienten mit HCV-Infektion durch **Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 ohne Zirrhose bzw. mit kompensierte Zirrhose\***
2. Patienten mit HCV-Infektion durch **Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 und 6 mit dekomensierter Zirrhose\***

\*Einschließlich Patienten mit HIV-Ko-Infektion und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation (siehe Abschnitt 4.4.).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Ziel der Therapie der CHC [2] ist die Elimination des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines HCC vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden [2]. Ein HCC ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis [30]. Die Bedeutung dieses patientenrelevanten Endpunktes ist sowohl für Patienten als auch Experten der wichtigste Parameter gefolgt von der Applikationshäufigkeit (Patienten) bzw. Therapiedauer (Experten) [34].

Der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der CHC wird durch die heute zugelassenen Therapieoptionen für Patienten mit einer CHC noch nicht vollumfänglich gedeckt. Therapeutischer Bedarf besteht insbesondere für drei Bereiche: a) Vereinfachung bisheriger Therapieregime; b) Hocheffektive Therapie bei allen HCV-Genotypen; c) Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

#### **a) Vereinfachung bisheriger Therapieregime:**

Die Entwicklung eines einfachen, sicheren und hocheffektiven Regimes für alle HCV-infizierten Patienten unabhängig vom HCV-Genotyp und patienten- bzw. krankheitsspezifischen Charakteristika würde eine erhebliche Vereinfachung der Therapie bedeuten. Das optimale Regime bestünde aus einer einmal täglich einzunehmende Tablette mit einer fixen Behandlungsdauer. Die Einfachheit des Regimes könnte die Adhärenz verbessern und das Therapiemanagement wesentlich vereinfachen. Darüber hinaus würde ein hocheffektives pangenotypisches Regime bisherige Behandlungsalgorithmen noch weiter vereinfachen, weil Genotyp-spezifischen Anpassungen (Regime/Behandlungsdauer) nicht mehr erforderlich wären. Zudem könnte ein gut verträgliches Regime ohne signifikante Toxizitäten oder Arzneimittelwechselwirkungen das Monitoring der Patienten während der Behandlung vereinfachen und den dafür erforderlichen Ressourcenaufwand in der täglichen Praxis erheblich reduzieren.

#### **b) Hocheffektive Therapie bei allen HCV-Genotypen**

Während die Entwicklung von HCV-Therapien bisher überwiegend auf Therapien zur Behandlung von HCV-Genotyp 1-Infektionen, dem Genotyp mit der höchsten Prävalenz in Europa und den USA fokussierte, hat die Entwicklung der nächste Generation von HCV-

Therapien zum Ziel, die in der Behandlung von HCV-Genotyp 1-Infektionen erzielten Fortschritte auch in der Behandlung von HCV-Infektionen durch Genotyp 2-6 zu erzielen.

### **Genotyp 2:**

Das wirksamste und empfohlene Regime aus direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA; direct-acting antiviral agents) ist SOF in Kombination mit RBV: Die SVR12 beträgt nach 12-wöchiger Behandlung bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose 97%; bei therapieerfahrenen Patienten ohne Zirrhose 90-91%. Die SVR12-Raten bei Patienten mit Zirrhose, insbesondere bei Therapieversagern auf PEG/RBV sind jedoch niedriger. Daher wird für Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren (Therapieversager, kompensierte Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast) die Verlängerung der Behandlung auf bis zu 24 Wochen empfohlen [35, 36]. Für Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf für eine kurze ( $\leq 12$  Wochen) Behandlung, die bei allen Subpopulationen dieser Patienten hochwirksam und nicht von der Bestimmung des Zirrhose-Status und/oder dem Ansprechen auf die Vortherapie abhängig ist.

### **Genotyp 3:**

Bei den bisher verfügbaren direkt antiviralen HCV-Therapien ist der HCV-Genotyp ein wichtiger Prognosefaktor, weil gesichert ist, dass der HCV-Genotyp 3 schlechter auf eine antivirale Therapie anspricht als die anderen Genotypen [8]. In der deutschen Bevölkerung ist der HCV-Genotyp 1 am häufigsten, gefolgt von Genotyp 3 [37].

Die Kombination SOF/RBV ist das in den Leitlinien als Option 1 aufgeführte Regime für die Interferon (IFN)-freie Behandlung von Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion (therapie-naive und therapieerfahrene Patienten). Mit dieser Kombination werden bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose SVR12-Raten von 94%, bei Therapieerfahrenen ohne Zirrhose von 85% und bei Therapie-naiven mit Zirrhose von 92% erzielt. Bei therapieerfahrenen Patienten mit Zirrhose betrug die SVR12-Rate aber nur 60%.

Daten aus der ALLY3-Studie mit SOF und Daclatasvir (DCV) bestätigen, dass Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit Zirrhose schwieriger zu behandeln sind als solche ohne Zirrhose: Mit einem 12-wöchigen dualen Regime aus SOF und DCV betrug die SVR12-Rate bei Patienten mit Zirrhose 63% (bei therapie-naiven Patienten 58 %; bei therapieerfahrenen Patienten 69%) im Vergleich zu einer SVR12 Rate von 96% bei Patienten ohne Zirrhose (Therapie-naive 97%; Therapieerfahrene 94%) [38, 39].

Die höchste SVR-Rate bei Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit Zirrhose wurde mit einem Regime aus SOF/PEG/RBV erreicht: Die SVR12-Rate bei Patienten mit Zirrhose war 88% (Therapie-naive 91%; Therapieerfahrene 86%) im Vergleich zu einer SVR12-Rate von 95% (Therapie-naive 96%; Therapieerfahrene 94%) bei Patienten ohne Zirrhose. Obwohl die Therapieabbruchrate bei Patienten, die SOF/PEG/RBV erhielten, niedrig war, wäre ein IFN- und RBV-freies Regime zu bevorzugen, weil die potentiellen hämatologischen, neuropsychiatrischen und dermatologischen Toxizitäten, die mit IFN und RBV assoziiert sind, entfallen.

Der Bedarf an einem hochwirksamen oralen IFN- und RBV-freien Regime zur Behandlung

von Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion ist auch deswegen besonders hoch, weil die HCV-Genotyp 3-Infektion mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung eines HCC und höheren Mortalitätsraten im Vergleich zu anderen HCV-Genotypen assoziiert ist [29, 40].

#### **Genotyp 4:**

Bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion mit und ohne Zirrhose benennen die European Association for the Study of the Liver (EASL)-Leitlinien unter den IFN-freien Optionen als erste Option LDV/SOF. Darüber hinaus besteht als Option 2 die Möglichkeit einer Behandlung mit Ritonavir-geboostertem PTV mit OBV plus RBV [36]. Da bei Behandlung mit den derzeitigen Optionen noch der Einsatz von RBV bzw. des Boosters Ritonavir erforderlich ist, ist der Einsatz dieser Substanzen mit entsprechenden Wechsel- und Nebenwirkungen assoziiert [41, 42].

#### **Genotyp 5 und Genotyp 6:**

Bis dato gibt es nur wenige Studien, in denen IFN-freie DAA-basierte Regime zur Behandlung von HCV-Genotyp 5- und 6-Infektionen untersucht worden sind [42, 43]. Die IFN- und RBV-haltige Kombination aus SOF/PEG/RBV oder die IFN-freie Kombination SOF/RBV (für IFN-ungeeignete Patienten) und die FDC LDV/SOF sind zugelassene Optionen für Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion. Diese Regime werden in den EASL- und S3-Leitlinien empfohlen [36, 44]. Die Verfügbarkeit eines IFN- und RBV-freien Behandlungsregimes würde auch Patienten mit diesen seltenen HCV-Genotypen eine hochwirksame und nebenwirkungsarme Behandlung ermöglichen.

Die aktuell zugelassene Generation innovativer HCV-Therapien beinhaltet – trotz der bereits für einen Teil der Patienten verfügbaren Option einer IFN-freien Behandlung – oftmals noch RBV als integralen Bestandteil der Therapieregime, sodass folglich auch die mit RBV assoziierten Nebenwirkungen und deren Management berücksichtigt werden müssen. Daher würde die Option einer IFN- und RBV-freien Behandlung mit dem Wegfall der IFN- und RBV-assoziierten Toxizitäten einen Vorteil für Patienten darstellen und darüber hinaus das Therapiemanagement erheblich vereinfachen.

#### **c) Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung**

Die CHC kann im Langzeitverlauf zu einer Zirrhose fortschreiten, die zu einer portalen Hypertension führt und die Leberfunktion beeinträchtigt. Dies führt zu einer dekompensierten Lebererkrankung, die sich durch die Entwicklung von Aszites, gastrointestinalen Blutungen aufgrund der portalen Hypertension, Enzephalopathie und Gelbsucht manifestiert. Bei Patienten mit Zirrhose wird die jährliche Rate einer Leberdekompensation auf ca. 10% geschätzt [45, 46]. Diese Rate scheint aber variabel zu sein und kann sowohl von Wirts- als auch viralen Faktoren beeinflusst werden. Die Leberzirrhose infolge einer HCV-Infektion ist die führende Ursache für Lebertransplantationen in Europa und den USA. Problematisch ist, dass nicht genügend Organe zur Verfügung stehen, und der Erfolg einer Lebertransplantation durch die HCV-Re-Infektion des Transplantats gefährdet werden kann. Die höchsten Raten eines Organverlustes finden sich bei transplantierten Patienten mit HCV-Infektionen. Diese Patienten haben auch den höchsten Bedarf für eine erneute Transplantation [47]. Die große

Anzahl von Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung, die geringe Anzahl von Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten können, und die limitierte Prognose selbst der transplantierten Patienten unterstreicht den Bedarf für eine sichere und wirksame HCV-Therapie für Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung.

SOF ist in Kombination mit LDV oder DCV±RBV zur Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 und 4 mit dekompenzierter Erkrankung zugelassen [35, 42, 48]. Für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 3 (SOF/DCV) sowie durch Genotyp 5 und 6 (LDV/SOF) gibt es zugelassene Therapieoptionen bei dekompenzierter Zirrhose, die auf limitierten Daten von wenigen Patienten basieren [35, 42, 48]. Daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf für die Entwicklung eines gut verträglichen und hocheffektiven Regimes zur Behandlung von CHC-Patienten mit dekompenzierter Zirrhose - unabhängig vom HCV-Genotyp.

### **Sofosbuvir/Velpatasvir adressiert den therapeutischen Bedarf**

Verglichen mit den bisherigen Therapieoptionen ermöglicht die FDC aus SOF und VEL eine IFN- und RBV-freie pangenotypische Behandlung von CHC-Patienten mit HCV-Genotyp 1-6-Infektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose.

Die Zulassung dieses hochwirksamen (>95% SVR) und einfach anzuwendenden (einmal täglich eine Tablette) IFN- und RBV-freien Regimes mit kurzer Behandlungsdauer von zwölf Wochen, das für alle Patienten mit HCV-Genotyp 1-6-Infektion ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose geeignet ist, deckt einen bisher nicht adressierten medizinischen Bedarf und bedeutet eine Verbesserung derzeit verfügbarer Therapien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Heilung, Nebenwirkungen und Behandlungsdauer. Zusätzlich werden bisherige Therapiealgorithmen erheblich vereinfacht, weil die Therapie nicht mehr Genotyp-spezifisch erfolgen muss.

In Kombination mit RBV (SOF/VEL+RBV) wird erstmals auch eine hochwirksame pangenotypische und kurze 12-wöchige Behandlung von Patienten mit dekompenzierter Zirrhose möglich. Für diese Patienten standen bisher nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Prävalenz der Hepatitis C

In Deutschland beträgt die Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung verschiedenen Untersuchungen zufolge 0,3-0,6% [49]. Die Datenbasis und Limitationen dieser Studien sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Die tatsächliche Prävalenz ist vermutlich höher, weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für Hepatitis C in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind. Darauf weist auch das RKI hin [10]. In den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [50, 51] wurden Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Risikogruppen wie i.v. Drogenkonsumenten nicht ausreichend erfasst. Abweichende Ergebnisse zur HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung stammen aus Studien bei spezifischen Risiko- oder Patientengruppen (s. Tabelle 3-1).

Bei Patienten in Notfallambulanzen wurden Prävalenzraten von 2,6% [52], bei i.v. Drogenkonsumenten, den aktuellen Ergebnissen der DRUCK-Studie zufolge, zwischen 37-73% (HCV-Antikörper-Prävalenz) und 23-54% (HCV RNA Prävalenzraten) [53] berichtet.

Für die Berechnung der tatsächlichen Prävalenzrate wird der Mittelwert aus den drei Publikationen von Palitzsch *et al.* 1999, Thierfelder *et al.* 1999 und Poethko-Müller *et al.* 2013 gebildet, der 0,45% beträgt [49-51]. Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, wird für dieses Dossier aufgerundet und von einer tatsächlichen Prävalenzrate von 0,5% ausgegangen.

Für die Berechnung der Prävalenz der Hepatitis C im vorliegenden Dossier wird der Wert von 0,5% angenommen.

Eine Prävalenzrate von 0,5% für Deutschland wird auch in einer Übersichtsarbeit (Bruggmann *et al.* 2014) zur historischen Epidemiologie des Hepatitis-C-Virus in selektierten europäischen Ländern angenommen [54].

Tabelle 3-1: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz	Datenbasis/ Population	Limitation
<b>Allgemeinbevölkerung</b>			
Palitzsch <i>et al.</i> 1999 [49]	0,63% (95%-KI: 0,42-0,84%)	18-70-Jährige in fünf Bundesländern (n=5312)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektionsbias bei Teilnehmerauswahl (Straßen-/Marktplatz-Setting)</li> <li>• Aktualität der Daten: Untersuchungszeitraum 1993 bis 1996</li> <li>• keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen</li> </ul>
Thierfelder <i>et al.</i> 1999 [51]	0,4% (95%-KI: 0,2-0,5%)	18-79-jährige Teilnehmer des nationalen Bundesgesundheits surveys 1998 (n=6748)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualität der Daten: Untersuchungszeitraum 1998</li> <li>• keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen</li> </ul>
Poethko-Müller <i>et al.</i> 2013 [50]	0,3% (95%-KI: 0,1-0,5%)	18-79-jährige Teilnehmer der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) 2008 bis 2010 (n=6748)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen</li> </ul>
<b>Spezifische Risiko- und Patientengruppen</b>			
Vermehren <i>et al.</i> 2012 [52]	2,6% (95%-KI: 2,4-2,8%)	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) aus Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt (n=28.809)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektionsbias: Patienten aus Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt</li> </ul>
RKI Epidemiologisches Bulletin 22-2015 [53]	37-73%	i.v. Drogenkonsumenten aus den acht teilnehmenden Studienstädten der DRUCK Studie des RKI (Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland) (n=2.077)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektionsbias: Ausschließlich Patienten mit Drogenkonsum, die auch bereit waren an der Studie teilzunehmen</li> </ul>
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, RKI: Robert Koch-Institut			

**Prävalenz von Genotypen (Genotypverteilung):**

Daten zur Prävalenz der einzelnen GT in Deutschland sind in Tabelle 3-2 dargestellt. Die Studie von Hüppe *et al.* [37] wird wegen des großen Stichprobenumfangs (n=10.326) als repräsentativ angesehen und daher für die weiteren Berechnungen in diesem Dossier herangezogen. Die Daten stammen aus einer Online-Datenbank, in der Patientendaten von

352 hepatologischen Schwerpunktpraxen sowie Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung in Deutschland erfasst werden.

Demnach ist die Genotypverteilung in Deutschland wie folgt: GT 1: 61,7%; GT 3: 28,0%; GT 2: 6,9%; GT 4: 3,2%; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% [37].

Neuere Daten aus einer Erhebung zur Genotypverteilung, die zwischen 2008 und 2009 durchgeführt wurde, bestätigen die Daten von Hüppe *et al.* [37]. Die Erhebung basiert jedoch nur auf 465 Patienten [52].

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-2 dargestellten Daten ist Genotyp 1 in Deutschland am häufigsten (62-82%), gefolgt von Genotyp 3 (7-28%), Genotyp 2 (3-7%), Genotyp 4 (3-5%) sowie Genotyp 5 und Genotyp 6 (<5%) [6, 37, 49, 52, 55, 56].

Tabelle 3-2: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz der Genotypen	Datenbasis/ Population
Palitzsch <i>et al.</i> 1999 [49]	GT 1: 82,1% GT 2: 3,6% GT 3: 7,1% GT 4: 3,6% GT 5/6: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-70 Jährige in fünf Bundesländern (n=28)</li> <li>Untersuchungszeitraum 1993 bis 1996</li> </ul>
Berg <i>et al.</i> 1997 [55]	GT 1: 70% GT 1a: 20%; GT 1b: 80% GT 2: 4% GT 3: 26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=397)</li> <li>Untersuchungszeitraum: keine Angabe</li> </ul>
Ross <i>et al.</i> 2000 [6]	GT 1: 80,5% GT 1a: 45%; GT 1b: 55% GT 2: 4,8% GT 3: 13,4% GT 4/5: 1,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 1994 bis 1997</li> </ul>
Schröter <i>et al.</i> 2002 [56]	GT 1: 78% GT 2: 3% GT 3: 15,5% GT 4: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=747)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2000 bis 2001</li> </ul>
Hüppe <i>et al.</i> 2008 [37]	GT 1: 61,7% GT 2: 6,9% GT 3: 28,0% GT 4: 3,2% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=10.326)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2003 bis 2006</li> </ul>
Vermehren <i>et al.</i> 2012 [52]	GT 1: 65,6% GT 2: 5,3% GT 3: 19,1% GT 4: 5,3% Andere: 4,7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten in Notfallambulanzen (n=465)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2008 bis 2009</li> </ul>
Abkürzungen: GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus		

### **Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenzen**

Gemäß Infektionsschutzgesetz sind neudiagnostizierte Fälle einer HCV-Infektion meldepflichtig und werden vom RKI regelmäßig berichtet. Die Daten bilden die Anzahl der Erstdiagnosen ab, erlauben aber keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt, die Prävalenz zu einem bestimmten Zeitpunkt und das Vorliegen einer akuten oder chronischen Hepatitis C.

Für das Jahr 2015 wurden insgesamt 4.885 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 6,05 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [57, 58]. Der Wert für das Jahr 2015 wird für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.

Männer sind mit einer Inzidenz von 8,20/100.000 Einwohnern mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen (3,92/100.000 Einwohner) [59]. Darüber hinaus gibt es altersabhängige und regionale Unterschiede bei den Erstdiagnosen: Die höchste Rate an Erstdiagnosen ist bei Männern und Frauen in der Altersgruppe der 35- bis 39-Jährigen (Männer: 23,53/100.000; Frauen: 8,49/100.000) [60]. Die aus den einzelnen Bundesländern gemeldeten Erstdiagnosen liegen in einem Bereich von 1,52/100.000 Einwohner in Bremen bis 12,36/100.000 in Berlin [61].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Betrachtungen zur Entwicklung der Prävalenz**

Die aktuelle für das Dossier angenommene HCV-Prävalenz von 0,5% ist etwas höher als die Prävalenzrate von 0,4% im Bundesgesundheitsurvey 1998 [51] und in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) von 2008 bis 2011 mit 0,3% [50]. Ob innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentliche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz zu erwarten sind, lässt sich zahlenmäßig nicht konkret abschätzen. Es gibt sowohl Gründe für eine mögliche Abnahme als auch für eine mögliche Zunahme der Prävalenz.

Gründe für eine mögliche Abnahme der Prävalenz: Präventionsmaßnahmen, wie z. B. die seit 1991 durchgeführte routinemäßige HCV-Diagnostik bei Blutspendern, können dazu geführt haben, dass keine aktuellen HCV-Infektionen in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen festgestellt wurden [50]. Darüber hinaus wird erwartet, dass die Anzahl chronischer HCV-Infektionen wegen niedrigerer Ansteckungsrisiken durch die Einführung neuer antiviraler Arzneimittel weiter sinkt [50].

Gründe für eine mögliche Zunahme der Prävalenz: Risikopopulationen wie Konsumenten intravenöser Drogen oder Haftinsassen werden durch bevölkerungsbezogene Untersuchungen nur unzureichend erfasst, weshalb anzunehmen ist, dass die Anti-HCV-Prävalenz zurzeit unterschätzt ist [10, 62].

Migrant/innen erster und zweiter Generation aus Ländern mit höherer HCV-Prävalenz können eine höhere Prävalenz als die deutsche bzw. europäische Allgemeinbevölkerung aufweisen [63]. Daher lassen *Migrationsbewegungen*, d.h. Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz, eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [64]. Hierbei ist auch die aktuell außergewöhnlich hohe Zuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern nach

Deutschland zu berücksichtigen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom 21. März 2016 wurde bis zum Jahresende 2015 der Zuzug von knapp 2 Millionen und Wegzug von rund 860.000 ausländischen Personen registriert. Der sich daraus ergebende Wanderungssaldo von 1,14 Millionen ausländischen Personen ist der höchste jemals gemessene Wanderungsüberschuss von Ausländerinnen und Ausländern in der Geschichte der Bundesrepublik. Gegenüber dem Vorjahr hat sich der Wanderungssaldo 2015 fast verdoppelt. Wie das Statistische Bundesamt weiter ausführt, muss davon ausgegangen werden, dass sowohl die Ergebnisse der Wanderungsstatistik als auch die der Ausländerstatistik für 2015 das tatsächliche Geschehen untererfassen, da nicht in allen Fällen von einer zeitnahen Registrierung der Zugezogenen ausgegangen werden kann [65]. Weil derzeit keine Angaben zum Migrationsstatus im Rahmen der gesetzlichen Hepatitis C-Meldung erhoben werden, ist eine zahlenmäßige Einschätzung, welche Auswirkungen diese Migrationsbewegungen in den nächsten 5 Jahren auf die HCV-Prävalenz in Deutschland haben werden, derzeit nicht möglich [63, 66]. Untersuchungen aus dem Jahr 2008 und 2012 zufolge wird der Migrantenanteil unter den HCV-Erkrankten in Deutschland auf ca. ein Drittel geschätzt [37] [67].

***Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz:***

Die für das Jahr 2015 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (4.885) und Inzidenz von Erstdiagnosen (6,05/100.000 Einwohner) setzt nach einer Zwischenphase des Anstiegs im Jahr 2012 bis 2014 [57, 58] wieder den insgesamt abnehmenden Trend fort (siehe Abbildung 3-1 und Tabelle 3-3). Der im Zeitraum 2012 bis 2014 erkennbare Anstieg ist möglicherweise auf eine Zunahme der diagnostischen Testung seit Zulassung neuer antiviraler Medikamente gegen Hepatitis C zurückzuführen [68]:

### Erstdiagnosen HCV (n) - 2003 bis 2015, geschätzt für 2016 bis 2021

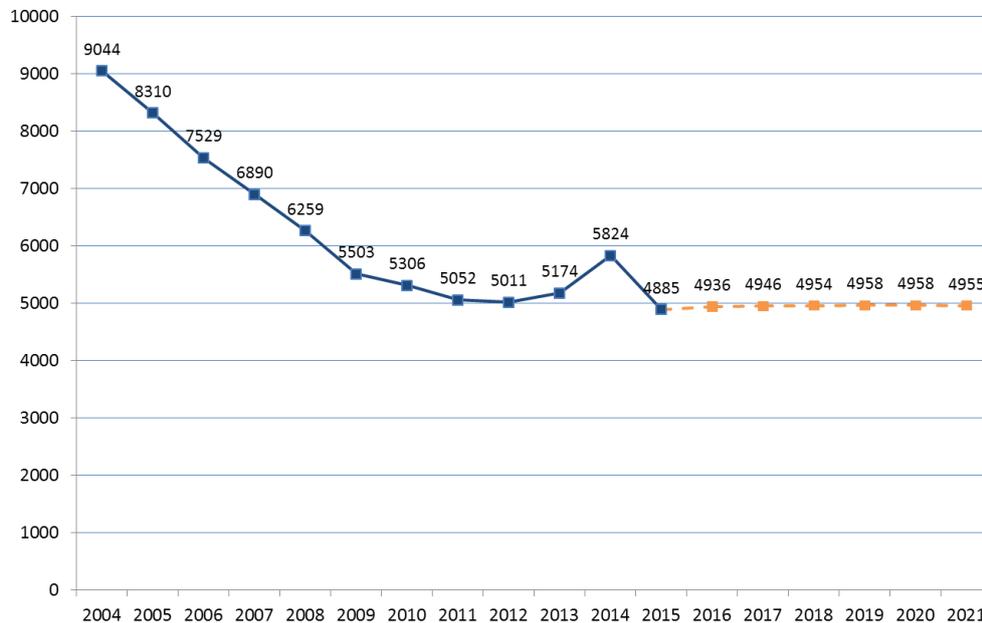


Abbildung 3-1: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2003 bis 2015, geschätzt für 2016 bis 2021

Quelle: 2004 bis 2015: Robert Koch-Institut. Übermittelte Hepatitis C-Fälle nach Meldekategorie und Meldejahr, Deutschland, 2004 bis 2015. Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand: 09.05.2016 [zitiert am 9. Mai 2016]; Available from:

[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_inhalt.html)

(Stand 9. Mai 2016) [57]; 2016 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung

Gründe für eine mögliche Zunahme der Inzidenz: Das RKI erwartet, dass aufgrund neuer Behandlungsoptionen der Hepatitis C zukünftig mehr Patienten der Diagnostik zugeführt werden, um eine Therapieentscheidung zu treffen, weil die medikamentöse Heilung der bisher zurückhaltend behandelten HCV-Infektion nun möglich ist und zunehmend zum Einsatz kommen wird [69].

Gründe für eine mögliche Abnahme der Inzidenz: Nicht unwahrscheinlich ist auch eine Entwicklung, bei der sich die Inzidenz der Erstdiagnosen wieder wie zwischen 2014 und 2015 stärker rückläufig verhält, weil mehr Patienten erfolgreich behandelt werden können und daher weniger Neuerkrankungen auftreten, so dass auch mit weniger Erstdiagnosen zu rechnen ist. Gleichwohl ist in diesem Kontext auch die nicht abzuschätzende Dunkelziffer zu berücksichtigen.

Ein wichtiger Einflussfaktor für das Szenario einer abnehmenden Inzidenz der Erstdiagnosen werden die *neuen Falldefinitionen* sein, die am 1. Januar 2015 in Kraft getreten sind. Im Rahmen der Änderung der bestehenden deutschen Falldefinitionen und der Anpassung an die

europäischen Definitionen ist ab dem 1. Januar 2015 der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Antigens) das Kriterium zur Erfüllung der Referenzdefinition. Die Falldefinition wurde dahingehend geändert, dass seit 2015 der alleinige (bestätigte) Antikörperrnachweis nicht mehr die Kriterien für den labordiagnostischen Nachweis erfüllt, sondern nur noch der direkte Erregernachweis (Nukleinsäurenachweis oder HCV-Core-Antigennachweis). Die bis 2014 geltende Falldefinition, nach der der alleinige (bestätigte) Antikörperrnachweis als labordiagnostischer Nachweis ausreichte, hat nach Einschätzung des RKI in einem unbestimmten Anteil der Fälle zur Übermittlung von bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch von erfolgreich therapierten Infektionen sowie darüber hinaus zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfacherfassungen geführt. Daher ist nach Einschätzung des RKI vom 7. Dezember 2015 aufgrund der Änderung der Falldefinition in den kommenden Jahren mit einem Rückgang der Fallzahlen zu rechnen [70], was anhand der aktuellen Entwicklung bereits abgebildet wird.

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben ausgeführter Szenarien wird angenommen, dass die Zahl der Erstdiagnosen auf dem Niveau von 2015 konstant bleiben wird. Diese Annahme kann nur eine grobe Schätzung sein, die sich aus der Entwicklung in der Vergangenheit ableitet und aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

Tabelle 3-3: Gemeldete (2004 bis 2015) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2016 bis 2020

<b>Jahr</b>	<b>Erstdiagnosen/100.000 Einwohner</b>	<b>Anzahl der Erstdiagnosen</b>
2004	10,96	9.044
2005	10,08	8.310
2006	9,15	7.529
2007	8,38	6.890
2008	7,63	6.259
2009	6,73	5.503
2010	6,49	5.306
2011	6,17	5.052
2012	6,22	5.011
2013	6,41	5.174
2014	7,21	5.824
2015	6,05	4.885
2016	6,05	4.936
2017	6,05	4.946
2018	6,05	4.954
2019	6,05	4.958
2020	6,05	4.958
2021	6,05	4.955

Quellen: 2003 bis 2015: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat\\_inhalt.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/SurvStat/survstat_inhalt.html)

(Stand 9. Mai 2016 ) [57, 58]; ab 2016 Annahmen abgeleitet aus der bisherigen Entwicklung und unter Zugrundelegung der Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 2014 bis 2060 für das Szenario „Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung [71].

Generell ist es schwierig, die zukünftige Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung vorherzusagen. Die Annahme ist eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz der CHC. Weil Daten aus validen Verlaufsstudien fehlen, ist insbesondere eine Einschätzung der zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der einzelnen Genotypen schwierig.

Schröter *et al.* [56] gehen davon aus, dass insbesondere die *bei jüngeren Altersgruppen* verbreiteten *Genotypen 1a, 3 und 4* aufgrund veränderter Risikofaktoren für HCV-Infektionen *zunehmen* werden [6, 56]. Als größte Risikofaktoren für eine HCV-Infektion gelten heute intravenöser Drogenkonsum, risikoreiches Sexualverhalten sowie die Hämodialyse [10, 56, 62]. Insbesondere die ersten beiden Faktoren betreffen überwiegend jüngere Patienten.

Aktuelle Daten zur Altersverteilung der meldepflichtigen Erstdiagnosen bestätigen, dass die höchste Inzidenz der Erstdiagnosen bei den unter 40-Jährigen vorliegt [10].

Ohne Fokus auf spezifische Alters- und Risikogruppen war im Zeitraum von 2003 bis 2005 eine Zunahme des Anteils der Patienten mit HCV-Genotyp 2/3-Infektion zu verzeichnen (33,6% → 35,7%), während der Anteil der Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion abnahm (63,2% → 60,8%) [37].

Aufgrund der optimierten IFN-freien direkt antiviralen HCV-Therapien zur Behandlung der HCV-Infektion durch Genotyp 1 ist eine weitere Abnahme des Anteils von Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
SOF und VEL	339.400 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten) <sup>a</sup>  Bereich: 203.640–407.280 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten) <sup>b</sup>	298.448 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten) <sup>a</sup>  Bereich: 179.069-358.138 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten) <sup>b</sup>
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SOF: Sofosbuvir, VEL: Velpatasvir  a: Bei Annahme einer Prävalenz von 0,5% (wie unter 3.2.3 ausgeführt), die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC (GT 1-6). Die Anzahl der Patienten mit Infektionen durch GT 1-6 (zugelassene Anwendung) beträgt in der GKV 298.448.  b: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,5% (0,3-0,6%) (siehe 3.2.3)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die FDC aus SOF und VEL ist für erwachsene Patienten mit CHC indiziert. Daher beschränkt sich die zu berücksichtigende Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Spalte 2 der Tabelle) sowie die Anzahl der Patienten in der GKV-Population (Spalte 3 der Tabelle) auf Personen  $\geq 18$  Jahre.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf den oben genannten Prävalenz- und Inzidenzzahlen.

Die Vorgehensweise ist wie folgt:

- Stufe 1: Die Bestimmung der Größe der Bezugspopulation (für Spalte 2 der Tabelle ist dies die Gruppe der erwachsenen Personen in der Gesamtbevölkerung; für Spalte 3 der Tabelle ist dies die Gruppe der in der GKV versicherten erwachsenen Personen).
- Stufe 2: Anwendung der aus der Gesamtbevölkerung bekannten Prävalenzrate auf die Zielpopulation und die Anzahl der versicherten Personen in der GKV-Bevölkerung, um die Zahl der Hepatitis-C-Erkrankten in der jeweiligen Zielpopulation (Spalte 2 bzw. Spalte 3 der Tabelle) zu bestimmen.

**Bestimmung der Bezugspopulation in der Gesamtpopulation (Spalte 2 der Tabelle)**

Stufe 1: Nach Angaben des Zensus 2011 stellen die unter 18-Jährigen 16,4% der Bevölkerung in Deutschland [72]. Zieht man diesen Anteil von der Gesamtbevölkerung (81,2 Millionen Personen am 31. Dezember 2014) ab [73], umfasst die Gruppe der Erwachsenen 67,88 Millionen Personen.

Stufe 2: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,5% ergibt sich eine Anzahl von 339.400 erwachsener Patienten mit Hepatitis C (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten); Legt man eine Prävalenzrate von 0,3-0,6% zugrunde, beträgt der Bereich 203.640-407.280 Personen erwachsener Patienten mit Hepatitis C (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten) [74].

**Bestimmung der Bezugspopulation bei den GKV-Versicherten (Spalte 3 der Tabelle)**

Stufe 1: Am 1. Juli 2015 waren insgesamt 70.737.497 Personen in der GKV versichert [75]. Um die Anzahl der Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren zu berechnen, ist die Altersgruppe der GKV-Versicherten unter 15 Jahre (8.901.313 Personen) [76] sowie ein Anteil von 60% aus der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen der Versicherten (=2.146.472 Personen) von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten abzuziehen [77].

Insgesamt umfasst die für die weitere Berechnung relevante GKV-Population somit 59.689.712 Versicherte  $\geq 18$  Jahre.

**Stufe 2 - Anzahl der Hepatitis C-Erkrankten in der GKV**

Im nächsten Schritt wird die Anzahl der in der GKV versicherten erwachsenen Patienten mit Hepatitis C bestimmt. Für die Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenzrate von 0,5% herangezogen.

Multipliziert man diesen Wert mit der Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre, beträgt die Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre mit Hepatitis C 298.448.

Unter Berücksichtigung einer Bereiches für die Prävalenzrate von 0,3-0,6% (s. Abschnitt 3.2.3) beträgt die Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre mit Hepatitis C 179.069-358.138.

Die Differenzierung der Subpopulationen ist in Abschnitt 3.2.5 dargestellt.

**3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
SOF/VEL	Patienten mit CHC		
SOF/VEL	Patienten mit GT 1		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT 1 TN/TE mit Zirrhose</b>	<b>Gering</b>	<b>11.679</b>
SOF/VEL±RBV	Patienten mit GT 2		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT2 TN/TE mit/ohne Zirrhose</b>	<b>Beträchtlich</b>	<b>20.540</b>
<b>SOF/VEL/RBV 12 W</b>	<b>GT2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>53</b>
SOF/VEL±RBV	Patienten mit GT 3		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT3 TN/TE mit/ohne Zirrhose</b>	<b>Beträchtlich</b>	<b>83.351</b>
<b>SOF/VEL/RBV 12 W</b>	<b>GT3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>215</b>
SOF/VEL±RBV	Patienten mit GT 4		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT 4 TN/TE mit Zirrhose</b>	<b>Nicht quantifizierbar</b>	<b>606</b>
<b>SOF/VEL/RBV 12 W</b>	<b>GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>25</b>
SOF/VEL±RBV	Patienten mit GT 5		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>297</b>
<b>SOF/VEL/RBV 12 W</b>	<b>GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>1</b>
SOF/VEL±RBV	Patienten mit GT 6		
<b>SOF/VEL 12 W</b>	<b>GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>297</b>
<b>SOF/VEL/RBV 12 W</b>	<b>GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose</b>	<b>Erheblich</b>	<b>1</b>
Abkürzungen: CHC: chronische Hepatitis C, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen basiert auf den vorliegenden klinischen Daten und wird durch eine Differenzierung der Subpopulationen durchgeführt.

Die Differenzierung der Subpopulationen basiert auf folgendem Ansatz:

1. Für die Verteilung der einzelnen HCV-Genotypen innerhalb der Population mit CHC wird die repräsentative Publikation von Hüppe *et al.* [37] herangezogen. Demnach ist die Genotypenverteilung in Deutschland wie folgt: **Genotyp 1: 61,7%; Genotyp 3: 28,0%; Genotyp 2: 6,9%; Genotyp 4: 3,2%**; Genotyp 5 und Genotyp 6: jeweils 0,1% [37].
2. Für dieses Dossier legen wir für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1, 4, 5 und 6 einen **Anteil von therapie-naiven zu vorbehandelten Patienten von 30% zu 70%** zu Grunde, für Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 und 3 einen Anteil von **therapie-naiven zu vorbehandelten Patienten von 70% zu 30%** [78, 79].

### **Herleitung des Anteils der therapie-naiven und vorbehandelten Patienten**

Der Anteil der *therapie-naiven Patienten* setzt sich zusammen aus neu diagnostizierten Patienten sowie Patienten mit bereits diagnostizierter Erkrankung, bei denen jedoch bislang keine Therapie durchgeführt wurde. Der Anteil der *vorbehandelten Patienten* umfasst Patienten, die bereits eine antivirale (IFN-basierte oder IFN-freie) Behandlung erhalten haben. Da die Diagnoserate unklar ist und eine erhebliche Schwankungsbreite (18-60%) aufweisen kann [54], ist der Anteil der therapie-naiven und vorbehandelten Patienten jeweils auf die gesamte Anzahl der Patienten in der GKV-Population (~300.000) bezogen. Die Annahme einer hohen Diagnoserate wird auch durch die Einschätzung des RKI unterstützt: Das RKI erwartet, dass aufgrund neuer Behandlungsoptionen der Hepatitis C zukünftig mehr Patienten der Diagnostik zugeführt werden [69].

#### ***Datenlage zu den therapie-naiven Patienten:***

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der therapie-naiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Wie oben bereits ausgeführt, lag in der Studie von Niederau *et al.* [67] der Anteil der Patienten ohne Therapie insgesamt bei 54,7%, für Patienten mit Infektionen durch Genotyp 1, 4, 5, 6 bei 58,7% und für Patienten mit Genotyp 2, 3 bei 47,3%.

#### ***Datenlage zu den vorbehandelten Patienten:***

Die Studie von Massoumy *et al.* [80] beziffert den Anteil vorbehandelter Patienten auf 60%, der sich jedoch nur auf Patienten mit Infektionen durch Genotyp 1 bezieht.

In der Studie von Vermehren *et al.* [52] wurde bei einem Patientenkollektiv, das in Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt behandelt wurde, nur für 17,1% der Patienten mit bestehender chronischer Hepatitis C eine vorherige Therapie ermittelt (es werden nur die Angaben bezogen auf die Patienten in Berlin berücksichtigt, da für Patienten in Frankfurt entsprechende Daten nicht vorlagen).

Nach den Ergebnissen der Studien von Vermehren *et al.* [52], Niederau *et al.* [67] und Massoumy *et al.* [80] beträgt der Anteil vorbehandelter Patienten 17,1%, 45,3% (abgeleitet von 54,7% *naiv*) bzw. 60%.

Verteilung therapienaiver und therapieerfahrener Patienten innerhalb des Genotyp 1 und 4 sowie 5 und 6: Hinsichtlich der Verteilung therapienaiver und therapieerfahrener Patienten innerhalb des Genotyp 1 liegen keine repräsentativen Studien vor. Zum Verhältnis von therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten mit **Genotyp 1 (30 Therapienaive / 70 Therapieerfahrene)** wurden vom G-BA bereits entsprechende Feststellungen getroffen [78, 79, 81-86].

Aufgrund der oben dargestellten Datenlage für den deutschen Versorgungskontext und um sicher zu gehen, dass der Anteil der vorbehandelten Patienten nicht unterschätzt wird, gehen wir im Ergebnis für dieses Dossier bei oben aufgeführter Schwankungsbreite und den erwähnten Unsicherheitsfaktoren in Analogie zu HCV-Genotyp 1 auch **für die HCV-Genotypen 4, 5 und 6** von einem **Anteil von 30% therapienaiven und 70% therapieerfahrenen Patienten** aus.

Verteilung therapienaiver und therapieerfahrener Patienten innerhalb des Genotyp 2 und 3: Das Verhältnis von therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten durch **Genotyp 2 und 3 (70% Therapienaive / 30% Therapieerfahrene)** wurde von dem G-BA akzeptiert [78, 79, 84]. Der G-BA weist in beiden Fällen darauf hin, dass für das jeweilige Verhältnis jedoch eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den einzelnen Publikationen gesehen wird. Da die Datenlage seither unverändert ist, behält Gilead auch für dieses Dossier das oben erwähnte Verhältnis von 70% therapienaiven und 30% therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 2 und 3 bei.

#### **Herleitung des Anteils von Patienten mit Genotyp 1a- und 1b-Infektion:**

Um die Kosten der zVT in Abschnitt 3.3 festzulegen, muss für Genotyp 1 auch der Anteil von Patienten mit Genotyp 1a- und Genotyp-1b-Infektion hergeleitet werden. In der Literatur finden sich Angaben im Bereich von 28-36,2% für den Subtyp 1a und 44,3-50% für den Subtyp 1b [6, 56, 87]. Für dieses Dossier wird für die Berechnung ein gemittelter prozentualer Anteil von 19,3% (Genotyp 1a) und 42,4% (Genotyp 1b) angenommen, entsprechend einem Verhältnis von 30 (Genotyp 1a) zu 70 (Genotyp 1b). Daraus ergeben sich für therapienaive Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 ohne Zirrhose 15.479 Patienten mit Genotyp 1a und 36.118 Patienten mit Genotyp 1b und für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Infektion durch Genotyp 1 ohne Zirrhose 36.118 Patienten mit Genotyp 1a und 84.275 Patienten mit Genotyp 1b.

#### **Herleitung des Anteils von Patienten mit Zirrhose bzw. dekompensierter Zirrhose**

Auf Basis verschiedener Literaturangaben können Aussagen zum Anteil der Patienten mit Zirrhose und dekompensierter Zirrhose getroffen werden: Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2-35% der Patienten eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein repräsentativer Wert von 16% ermittelt [21]. Aus den Angaben einer großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt [37]. Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose [88], die

1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% [88, 89]. Der Wert von 3,9% wurde auch vom G-BA in dem Beschluss für LDV/SOF (Beschlussfassung 21.Mai 2015) [79] übernommen.

### **Berechnung der Populationen, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird:**

#### ***Genotyp 1***

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

Ausgehend davon, dass bei 6,6 % der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 12.153 Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose entwickelt [88], werden diese 474 Patienten von der Gesamtzahl der Zirrhotiker subtrahiert. Daraus ergibt sich die Anzahl von 11.679 Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion mit kompensierter Zirrhose.

#### ***Genotyp 2***

##### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion mit dekompensierter Zirrhose*

Ausgehend davon, dass bei 6,6 % der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 1.359 Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose entwickelt [88], beträgt die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion mit dekompensierter Zirrhose 53.

##### *Therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (6,9%) und unter Berücksichtigung des Anteils therapienaiver Patienten (70%, s.o.) ist die Anzahl therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion 14.415. Von diesen Patienten entwickeln jährlich 6,6% (951) eine Zirrhose. Subtrahiert man diese 951 Patienten von der Gesamtzahl der therapienaiven Patienten ergeben sich daraus 13.464 therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion ohne Zirrhose.

Da sich jährlich bei 3,9% der Patienten mit Zirrhose eine dekompensierte Zirrhose entwickelt [88], werden diese 37 Patienten von der Gesamtzahl der therapienaiven Zirrhotiker (951) subtrahiert. Daraus ergibt sich die Anzahl von 914 therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion mit kompensierter Zirrhose.

##### *Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (6,9%) und unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter Patienten (30%, s.o.), ist die Anzahl vorbehandelter Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-Infektion 6.178. Von diesen Patienten entwickeln jährlich 6,6% (408) eine Zirrhose. Subtrahiert man diese 408 Patienten von der Gesamtzahl der therapieerfahrenen Patienten ergeben sich daraus 5.770 therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion ohne Zirrhose.

Da sich jährlich bei 3,9% der Patienten mit Zirrhose eine dekompenzierte entwickelt [88] Zirrhose, werden diese 16 Patienten von der Gesamtzahl der therapieerfahrenen Zirrhotiker (408) subtrahiert. Daraus ergibt sich die Anzahl von 392 therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion mit kompensierter Zirrhose.

### **Genotyp 3**

Ausgehend davon, dass bei 6,6% der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 5.516 Patienten mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], beträgt die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose 215.

#### *Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (28%) und unter Berücksichtigung des Anteils therapienaiver Patienten (70%, s.o.), ist die Anzahl therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion 58.496, und die der therapieerfahrenen Patienten (Anteil 30%) mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion 25.070. Ausgehend davon, dass bei jeweils 6,6% dieser Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 3.861 therapienaive und 1.655 therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 3-Infektion eine Zirrhose. Subtrahiert man diese 3.861 und 1.655 Patienten von der Gesamtzahl der therapienaiven bzw. -erfahrenen Patienten ergeben sich daraus 54.635 therapienaive und 23.415 Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion ohne Zirrhose.

Da sich jährlich bei 3,9% der Patienten mit Zirrhose eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], werden 151 und 65 Patienten von der Gesamtzahl der Zirrhotiker subtrahiert. Daraus ergibt sich die Anzahl von 3.710 therapienaiven und 1.590 therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose.

### **Genotyp 4**

#### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose*

Ausgehend davon, dass bei 6,6% der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 630 Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], beträgt die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose 25.

#### *Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (3,2%) und unter Berücksichtigung des Anteils therapienaiver Patienten (30%, s.o.) ist der Anteil der therapienaiven Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion 2.865, und der Anteil der therapieerfahrenen Patienten 6.685. Ausgehend davon, dass bei jeweils 6,6% dieser Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 189 therapienaive und 441 therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion eine Zirrhose. Subtrahiert man diese 189 und 441 Patienten von der Gesamtzahl der therapienaiven bzw. -erfahrenen Patienten ergeben sich daraus 2.676

therapienaive und 6.244 therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion ohne Zirrhose.

Da sich jährlich bei 3,9% der Patienten mit Zirrhose eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], werden 7 und 17 Patienten von der Gesamtzahl der Zirrhotiker subtrahiert. Daraus ergibt sich die Anzahl von 182 therapienaiven und 424 therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose.

### **Genotyp 5**

#### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 5-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose*

Ausgehend davon, dass bei 6,6% der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 20 Patienten mit einer HCV-Genotyp 5-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], ist die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp 5-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose <1, gerundet 1.

#### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 5-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (0,1%) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-5-Infektion 298. Subtrahiert man davon die Anzahl der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose (n=1), ergibt sich daraus die Anzahl von 297 Patienten mit einer HCV-Genotyp 5-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose.

### **Genotyp 6**

#### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 6-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose*

Ausgehend davon, dass bei 6,6% der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 20 Patienten mit einer HCV-Genotyp 6-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompenzierte Zirrhose entwickelt [88], ist die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp 6-Infektion mit dekompenzierter Zirrhose <1, gerundet 1.

#### *Patienten mit einer HCV-Genotyp 6-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose*

Auf Basis der Genotypenverteilung (0,1%) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-6-Infektion 298. Subtrahiert man davon die Anzahl der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose (n=1), ergibt sich daraus die Anzahl von 297 Patienten mit einer HCV-Genotyp 6-Infektion ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern*

*erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

### **Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf**

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien, ausgewählter Literatur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

### **Epidemiologie**

Die Daten zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] World Health Organization (WHO). Media Centre: Hepatitis C. Fact sheet N°164, Updated July 2015. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [2] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2010;48(2):289-351.
- [3] Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science.* 1989;244(4902):359-62.

- [4] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [5] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 04/2012. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf).
- [6] Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol.* 2000;60(2):122-5.
- [7] Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C, Stand April 2014. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.htm](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.htm) l. [Zugriffsdatum: Mai 2016].
- [8] Asselah T, Boyer N, Saadoun D, Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. *Liver Int.* 2016;36 Suppl 1:47-57.
- [9] Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S93-8.
- [10] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 30/2015, Hepatitis C im Jahr 2014 2015. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/rebJ3U9QvwYKE/PDF/29BZoo8IXI2.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/rebJ3U9QvwYKE/PDF/29BZoo8IXI2.pdf).
- [11] Schrimacher P, Fleig WE, Dienes HP. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Z Gastroenterol.* 2004;42:175-85.
- [12] Daniel C. What is your METAVIR score? Using this histologic scoring system to understand your liver biopsy. about.com; 2009 [updated: 2009 Apr 06]. Verfügbar unter: <http://hepatitis.about.com/od/diagnosis/a/Metavir.htm?p=1>. [Zugriffsdatum: 2009 Apr 06].
- [13] Wolff, Weihrauch. Internistische Therapie 2010/2011, 18. Auflage, Tabelle Child-Pugh-Score. In: Weihrauch. 2010.
- [14] Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and Host Factors in Early Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2005;42(1):86-92.
- [15] Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, et al. Risk Factors and Outcome among a Large Patient Cohort with Community-Acquired Acute Hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1154-9.
- [16] Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. Koch-Institut R, Hrsg. Berlin Juni 2003.
- [17] Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *J Hepatol.* 2005;43(4):590-8.
- [18] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
- [19] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: A 17-year Cohort Study of 214 Patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.
- [20] Erhardt A, Zhu E, Blondin D, Kubitz R, Knoefel WT, Mödder U, et al. Zunahme und verbessertes Überleben des hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 1988-2007: Daten einer deutschen Universitätsklinik. *Z Gastroenterol.* 2011;49(6):720-7.

- [21] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
- [22] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39(4):1147-71.
- [23] Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
- [24] Batts KP, Ludwig J. Chronic Hepatitis - An Update on Terminology and Reporting. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19(12):1409-17.
- [25] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
- [26] Bedossa P, Poynard T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- [27] McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C: Results From an Analysis of Data From a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2013.
- [28] Lee SS, Roberts SK, Berak H, Dusheiko GM, Harley HA, Gane EJ, et al. Safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in a large multinational cohort of chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2012;32(8):1270-7.
- [29] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-93.
- [30] Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. 2012;12(1):1-7.
- [31] Deutsche Leberstiftung, Aktionsbündnis Hepatitis und Drogengebrauch, Deutschen Leberhilfe e.V. Aktionsplan für eine nationale Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland 2013. Verfügbar unter: [http://www.deutsche-leberstiftung.de/aktuelles/aktionsplan/aktionsplan\\_virushepatitis\\_final\\_web.pdf](http://www.deutsche-leberstiftung.de/aktuelles/aktionsplan/aktionsplan_virushepatitis_final_web.pdf).
- [32] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
- [33] Bundesministerium für Gesundheit. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. 2016. Verfügbar unter: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/BMG\\_BIS\\_2030\\_web.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/BMG_BIS_2030_web.pdf).
- [34] IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wahlbasierte Conjoint-Analyse – Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C, Arbeitspapier. IQWiG-Berichte – Nr. 227, GA10-03 2014. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/GA10-03\\_Arbeitspapier\\_Version\\_1-1\\_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Arbeitspapier_Version_1-1_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf).
- [35] Gilead. Fachinformation SOVALDI® 400 mg Filmtabletten, Stand: Januar 2016.
- [36] European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.

- [37] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Z Gastroenterol.* 2008;46(1):34-44.
- [38] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61(4):1127-35.
- [39] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology.* 2016;63(5):1430-41.
- [40] Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98-105.
- [41] Abbvie. Fachinformation VIEKIRAX® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2016.
- [42] Gilead. Fachinformation HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: April 2016.
- [43] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.
- [44] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2015. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs\\_-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012a\\_S3\\_Hepatitis-C-Addendum\\_2015-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs_-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf).
- [45] Nyberg LM, Li X, Chiang K, Pio J, Caparosa S, Cheetham TC, et al. The Natural History of Chronic Hepatitis C. an Updated Look At the Rate of Progression to Cirrhosis and the Incidence of Decompensation in a Large U.S. Health Maintenance Organization. 2015. Verfügbar unter: [http://www.natap.org/2015/DDW/DDW\\_18.htm](http://www.natap.org/2015/DDW/DDW_18.htm).
- [46] Nyberg LM, Li X, Chiang K, Cheetham T, Nyberg AH, Younossi ZM, et al. The Natural History of Chronic Hepatitis C. an Updated Look At the Rate of Progression to Cirrhosis and the Incidence of Decompensation in a Large U.S. Health Maintenance Organization. *Gastroenterol.* 2015;148(4):S-998.
- [47] Brown RS. Hepatitis C and liver transplantation. *Nature.* 2005;436(7053):973-8.
- [48] Bristol-Myers Squibb. Fachinformation DAKLINZA® Filmtabletten , Stand: Juni 2016.
- [49] Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(11):1215-20.

- [50] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:707-15.
- [51] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Georg Thieme Verlag Stuttgart / Gesundheitswesen.* 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [52] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One.* 2012;7(7):e41206.
- [53] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 22/2015, HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland – Ergebnisse der DRUCK-Studie des RKI 2015. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re2scw4VyO5XE/PDF/24t3Ee3rn0k7E.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2scw4VyO5XE/PDF/24t3Ee3rn0k7E.pdf).
- [54] Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5-33.
- [55] Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol.* 1997;26(3):484-91.
- [56] Schroter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Muller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1866-8.
- [57] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen Fallzahlen 2001-2016. 2016. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [58] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2001-2016. 2016. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [59] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015 nach Geschlecht. 2016. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [60] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015 nach Altersgruppen. 2016. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [61] Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015 nach Bundesländern. 2016. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx>. [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [62] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 31/2014, Hepatitis C im Jahr 2013 2014. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31\\_14.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?__blob=publicationFile).
- [63] European centre for disease prevention and control (ECDC). Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. 2010. Verfügbar unter: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20EU\\_neighbourhood.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf).

- [64] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008;48(1):148-62.
- [65] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 105 vom 21.03.2016: Nettozuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern im Jahr 2015 bei 1,1 Millionen. 2016. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/03/PD16\\_105\\_12421.html](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/03/PD16_105_12421.html). [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [66] Organisation for Economic Co-operation and Development. Country notes: recent changes in migrations movements and policies 2013.
- [67] Niederau C, Huppe D, Zehnter E, Moller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2012;18(12):1339-47.
- [68] Robert Koch Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2014, Stand 1. März 2015, 2015. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2014.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2014.pdf?__blob=publicationFile).
- [69] Robert Koch Institut (RKI). Hepatitis C, Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Infektionsschutzgesetz und Meldewesen, Stand 25.3.2015. 2015. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ\\_Liste\\_HCV.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html). [Zugriffsdatum: 9. Mai 2016].
- [70] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin 49/2015, Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014 2015. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/49\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/49_15.pdf?__blob=publicationFile).
- [71] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile).
- [72] Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, Familienstand und Religionszugehörigkeit 2014. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Zensus/ZensusBuLa5121101119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Zensus/ZensusBuLa5121101119004.pdf?__blob=publicationFile).
- [73] GENESIS Online Datenbank, Ergebnis 12411-0001, Stichtag 31.12.2014 [Online-Datenquelle]. [Zugriffsdatum: 11. März 2016]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>.
- [74] Statistisches Bundesamt. Startseite. [Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>].
- [75] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: Alle Altersgruppen, Geschlecht: Beide Geschlechter, Kassenart: Gesetzliche Krankenkassen insgesamt). Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>. [Zugriffsdatum: 11. März 2016].

- [76] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland,
- Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: Unter 15 Jahre, Geschlecht: Beide Geschlechter, Kassenart: Gesetzliche Krankenkassen insgesamt). Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>. [Zugriffsdatum: 11. März 2016].
- [77] Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland,
- Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe (Alter: 15 bis unter 20 Jahre, Geschlecht: Beide Geschlechter, Kassenart: Gesetzliche Krankenkassen insgesamt). Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de>. [Zugriffsdatum: 11. März 2016].
- [78] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir. 2014 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf)].
- [79] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf).
- [80] Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One*. 2013;8(2):e55285.
- [81] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir. 2012 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01\\_AM-RL-XII\\_Boceprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf)].
- [82] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. 2012 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Telaprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf)].
- [83] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simeprevir. 2014 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20\\_AM-RL-XII\\_Simeprevir\\_2014-06-01-D-113\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf)].

- [84] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daclatasvir. 2015 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Daclatasvir\\_2014-09-01-D-129\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf)].
- [85] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Ombitasvir-Kombi\\_2015-02-01-D-153\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf)].
- [86] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dasabuvir. 2015 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dasabuvir\\_2015-02-01-D-152\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf)].
- [87] Amanzada A, Schneider S, Moriconi F, Lindhorst A, Suermann T, van Thiel DH, et al. Early anemia and rapid virological response improve the predictive efficiency of IL28B-genotype for treatment outcome to antiviral combination therapy in patients infected with chronic HCV genotype 1. *J Med Virol.* 2012;84(8):1208-16.
- [88] Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997;112(2):463-72.
- [89] Siebert U, Sroczynski G, German Hepatitis CMG, C HTAEPoH. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci.* 2003;1:Doc07.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Die Darstellung der Therapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung gestaltet sich sehr komplex. Das liegt daran, dass abhängig von HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung und Zirrhosestatus jeweils unterschiedliche SOF/VEL-basierte Regime und Vergleichstherapien berücksichtigt werden müssen, so dass sich allein dadurch eine Vielzahl von Arzneimittel-Kombinationen (SOF/VEL-basierte Therapie vs. zVTn) ergibt. Zudem sind die Kosten jeweils für die Zielpopulation und die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auszuweisen, wodurch weitere Patientenpopulationen (bzw. Teilpopulationen) getrennt darzustellen sind. Daher soll zu Beginn des Abschnitts zu den Kosten der Therapie zunächst ein Überblick über die zu berücksichtigenden Konstellationen gegeben werden (Tabelle 3-6). Für manche Patientengruppen bestehen im Hinblick auf die Vergleichstherapie mehrere Optionen. In diesen Fällen wurden Annahmen für den Anteil der Zielpopulation getroffen, die mit den möglichen Therapiealternativen behandelt werden.

Die im Rahmen der zVT BSC eingeschlossenen Maßnahmen unterscheiden sich in Abhängigkeit von den jeweils zu therapierenden Symptomen und sind patientenindividuell unterschiedlich. Da entsprechende Maßnahmen in ähnlicher Form auch begleitend zu einer antiviralen Therapie zu erwarten sind, wird im Dossier auf eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten zu BSC verzichtet. Diese Vorgehensweise wurde so auch durch den G-BA in der Nutzenbewertung zu Harvoni® umgesetzt [1]. Da im Rahmen von BSC eine spezifische antivirale Behandlung nicht stattfindet, wird BSC im Dossier als „keine antivirale Therapie“ bezeichnet.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-6: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, über die Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, über die FDC SOF/VEL-basierten Regime und die Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika

Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a</sup>	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation <sup>a</sup>	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
GT 1 ohne Zirrhose <sup>b, c</sup>	51.597	GT 1 TN ohne Zirrhose	16.511	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 8 W	nein
GT 1 ohne Zirrhose <sup>b</sup>	171.990	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	116.265	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	nein
GT 1 ohne Zirrhose <sup>b, d</sup>	120.393	GT 1 TE ohne Zirrhose	4.816	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	nein
GT 1 ohne Zirrhose <sup>b</sup>	51.597	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose (inkl. Patienten mit Infektion durch unklaren oder gemischten HCV-1-Subtyp)	10.319	FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 W	nein
GT 1 ohne Zirrhose <sup>b</sup>	120.393	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	24.079	FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+DSV 12 W	nein
GT 1 mit Zirrhose <sup>e</sup>	11.679	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	5.840	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	ja
GT 1 mit Zirrhose <sup>f</sup>	11.679	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	5.840	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	ja
GT 1 mit dekompensierter Zirrhose	474	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	474	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	FDC LDV/SOF+RBV 12 W	nein
GT 2	20.540	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	18.486	FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 12 W	ja
GT 2 <sup>g</sup>	20.540	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren	2.054	FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 12-24 W	ja
GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	53	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	53	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	keine antivirale Therapie	ja
GT 3	83.351	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	83.351	FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 24 W	ja

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a</sup>	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation <sup>a</sup>	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	215	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	215	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	keine antivirale Therapie	ja
GT 4 ohne Zirrhose <sup>h</sup>	8.920	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	4.304	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	nein
GT 4 ohne Zirrhose <sup>h, i</sup>	6.244	GT 4 TE ohne Zirrhose	156	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	nein
GT 4 ohne Zirrhose <sup>h</sup>	8.920	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	4.460	FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+RBV 12 W	nein
GT 4 mit Zirrhose <sup>j</sup>	606	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	303	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	ja
GT 4 mit Zirrhose <sup>k</sup>	606	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	303	FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	ja
GT 4 mit dekompensierter Zirrhose	25	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	25	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	keine antivirale Therapie	ja
GT 5	297	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	297	FDC SOF/VEL 12 W	PEG2a+RBV 48 W	ja
GT 5	1	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	keine antivirale Therapie	ja
GT 6	297	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	297	FDC SOF/VEL 12 W	PEG2a+RBV 48 W	ja
GT 6	1	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1	FDC SOF/VEL+RBV 12 W	keine antivirale Therapie	ja

Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a</sup>	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation <sup>a</sup>	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
<p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir, FDC: Fixdosiskombination, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen</p> <p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: GT 1 TN/TE ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass 80% der Patienten mit der FDC LDV/SOF behandelt werden. Für 20% der Patienten wird eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV±RBV angenommen.</p> <p>c: GT 1 TN ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass 40% der Patienten durch eine 8-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>d: GT 1 TE ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass 5% der Patienten durch eine 24-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>e: GT 1 TN/TE mit Zirrhose: Es wird angenommen, dass 50% der Patienten durch eine 24-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>f: GT 1 TN/TE mit Zirrhose: Es wird angenommen, dass 50% der Patienten durch eine 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>g: GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass 10% der Patienten durch eine 12-24-wöchige Therapie mit SOF+RBV behandelt werden.</p> <p>h: GT 4 TN/TE ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass jeweils 50% der Patienten mit der FDC LDV/SOF bzw. OBV/PTV/r+RBV behandelt werden.</p> <p>i: GT 4 TE ohne Zirrhose: Es wird angenommen, dass 5% der Patienten durch eine 24-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>j: GT 4 TN/TE mit Zirrhose: Es wird angenommen, dass 50% der Patienten durch eine 24-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p> <p>k: GT 4 TN/TE mit Zirrhose: Es wird angenommen, dass 50% der Patienten durch eine 12-wöchige Therapie mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.</p>						

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	FDC LDV/SOF: 56 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ DSV+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d RBV: 84 d
OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ DSV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FDC LDV/SOF+RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC LDV/SOF+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 d RBV: 84 d
SOF+RBV für 12-24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12-24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12-24 Wochen	SOF: 84-168 d RBV: 84-168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d RBV: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
Abkürzungen: d: Tage, FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapie-naiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle in Tabelle 3-7 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Wenn nicht anders angegeben, folgt die Dosierung von RBV für im Folgenden genannte Regime einem gewichtsabhängigen Schema: Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg erhalten eine tägliche Gesamtdosis von 1.000 mg, Patienten über 75 kg Körpergewicht, eine tägliche Gesamtdosis von 1.200 mg [2].

#### **Angaben zum Behandlungsmodus von SOF/VEL**

Die Dauer der Behandlung mit der FDC SOF/VEL beträgt für alle Patientengruppen 12 Wochen. Gemäß Fachinformation wird die FDC SOF/VEL (400 mg/100 mg) allein oder in Kombination mit RBV verabreicht [3]. Patienten mit HCV-Infektion, bei denen keine oder eine kompensierte Zirrhose vorliegt, erhalten unabhängig vom CHC auslösenden HCV-Genotyp einmal täglich die FDC SOF/VEL.

Für Patienten mit HCV-Infektion, die eine dekompensierte Zirrhose aufweisen, ist unabhängig vom CHC auslösenden HCV-Genotyp eine Behandlung mit der FDC SOF/VEL (400 mg/100 mg) in Kombination mit RBV empfohlen. Die Gabe von RBV erfolgt dabei zweimal täglich anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas. Für Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit CPT C vor einer Lebertransplantation wird initial eine verringerte Dosis von 600 mg RBV empfohlen, welche bei guter Verträglichkeit auf die oben genannte gewichtsabhängige Dosierung angehoben werden kann.

Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion gelten ebenfalls die oben genannten Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer.

**Angaben zum Behandlungsmodus von LDV/SOF**

Gemäß Fachinformation wird die Therapie mit der FDC LDV/SOF (90 mg/400 mg) allein oder in Kombination mit RBV durchgeführt [4]:

Für einige Patientenpopulationen (GT 1/4, TE, ohne Zirrhose; GT 1/4, TN/TE mit Zirrhose) bestehen für die Kombinationstherapie FDC LDV/SOF+RBV weitere, im Folgenden nicht aufgeführte Therapieoptionen. Da die Kombinationstherapie FDC LDV/SOF+RBV für diese Patienten vom G-BA nicht als zVT bestimmt wurde, werden diese Therapieoptionen bei der Darstellung der Kosten nicht berücksichtigt.

Für Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose erfolgt die Therapie durch täglich einmalige Gabe der FDC LDV/SOF für 12 Wochen. Bei therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion ohne Zirrhose kann alternativ auch eine 8-wöchige Therapie in Betracht gezogen werden. Bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion mit ungewissen nachfolgenden Optionen, kann für eine Wiederbehandlung auch eine 24-Wochen-Therapie infrage kommen.

Die Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose erfolgt als 24-wöchige Therapie mit täglich einmaliger Gabe der FDC LDV/SOF. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, kann auch eine 12-Wochen-Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 1-Infektion, bei denen eine dekompenzierte Zirrhose vorliegt, wird eine Behandlung durch die FDC LDV/SOF über einen Zeitraum von 12 Wochen in Kombination mit RBV empfohlen. Die Gabe der FDC LDV/SOF erfolgt hierbei einmal täglich. Für Patienten mit dekompenzierter Zirrhose wird zu Beginn der Therapie eine tägliche Anfangsdosis von 600 mg RBV in zwei Teildosen empfohlen. Wird diese Dosis gut vertragen, kann auf die oben genannten gewichtsabhängigen Werte gesteigert werden.

Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion gelten ebenfalls die oben genannten Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer.

**Angaben zum Behandlungsmodus von OBV/PTV/r**

Für Patienten ohne Zirrhose beträgt die Dauer einer Behandlung mit OBV/PTV/r (12,5 mg/75 mg/50 mg) 12 Wochen [5, 6]. Die Gabe umfasst eine tägliche Gesamtdosis von 25 mg/150 mg/100 mg (einmal täglich zwei FDC-Präparate).

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1a-Infektion ohne Zirrhose wird eine Behandlung durch OBV/PTV/r in Kombination mit DSV und RBV empfohlen. Die Gabe von DSV erfolgt dabei zweimal täglich und bei einer täglichen Gesamtdosis von 500 mg. Die Gabe von RBV erfolgt zweimal täglich anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas.

Die Therapie für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1b-Infektion ohne Zirrhose durch OBV/PTV/r erfolgt in Kombination mit DSV. Die Gabe von DSV erfolgt dabei zweimal täglich mit einer täglichen Gesamtdosis von 500 mg.

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 4-Infektion ohne Zirrhose wird die Behandlung durch OBV/PTV/r in Kombination mit RBV empfohlen. Die Gabe von RBV ist gewichtsabhängig und wird zweimal täglich nach oben genanntem Schema vorgenommen.

Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion gelten ebenfalls die oben genannten Empfehlungen zu Dosierungen und Anwendungsdauer.

### **Angaben zum Behandlungsmodus von SOF+RBV**

Gemäß der Fachinformation wird für Patienten mit CHC durch HCV-Genotyp 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose eine Behandlung mit einer einmaligen täglichen Gabe von SOF (400 mg) in Kombination mit RBV für 12 Wochen empfohlen [7]. Die Gabe von RBV erfolgt dabei zweimal täglich anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas. Für Patienten, die negative prädiktive Faktoren aufweisen, kommt eine Verlängerung der Behandlung um bis zu 12 weitere Wochen infrage.

Für Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion, ohne oder mit kompensierter Zirrhose, erfolgt die Therapie mit einer einmaligen täglichen Gabe von SOF (400 mg) in Kombination mit RBV für 24 Wochen [7]. Die Gabe von RBV erfolgt dabei zweimal täglich anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas.

Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion gelten ebenfalls die oben genannten Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer.

### **Angaben zum Behandlungsmodus von PEG2a+RBV**

Für die Behandlung einer HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion durch PEG2a+RBV wird eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Laut Fachinformation von Copegus<sup>®</sup> und Pegasys<sup>®</sup> werden 180 µg PEG2a einmal wöchentlich sowie RBV zweimal täglich nach oben genanntem gewichtsabhängigen Schema verabreicht [2, 8]. Für Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion wird unabhängig vom Körpergewicht eine RBV-Dosis von 800 mg empfohlen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zielpopulation</b>			
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 8 Wochen	FDC LDV/SOF: 56 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ DSV+RBV 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d RBV: 84 d
OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ DSV 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
FDC LDV/SOF+RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC LDV/SOF+RBV 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12 Wochen	SOF: 84 d RBV: 84 d
SOF+RBV für 12–24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12–24 Wochen	SOF: 84–168 d RBV: 84–168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich OBV/PTV/r+ RBV 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d RBV: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen</b>			
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12 Wochen	SOF: 84 d RBV: 84 d
SOF+RBV für 12–24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12–24 Wochen	SOF: 84–168 d RBV: 84–168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 24 Wochen	FDC LDV/SOF: 168 d
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	1 x täglich FDC LDV/SOF 12 Wochen	FDC LDV/SOF: 84 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x täglich FDC SOF/VEL 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG2a+RBV 48 Wochen	PEG2a: 48 d RBV: 336 d
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	1 x täglich 2 x täglich FDC SOF/VEL+RBV 12 Wochen	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d

Abkürzungen: d: Tage, FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapie-naiv, TE: therapie-erfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.
FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	FDC LDV/SOF: 56 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 56 Tab./56 DDD
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	FDC LDV/SOF: 84 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 84 Tab./84 DDD
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	FDC LDV/SOF: 168 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 168 Tab./168 DDD
OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg/Tag DSV: 500 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tab./84 DDD DSV: 168 Tab./84 DDD RBV: 420 Tab./84 DDD

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag DSV: 500 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tab./84 DDD DSV: 168 Tab./84 DDD
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	FDC LDV/SOF: 168 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 168 Tab./168 DDD
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	FDC LDV/SOF: 84 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 84 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC LDV/SOF+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC LDV/SOF: 84 d RBV: 84 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 84 Tab./84 DDD RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	SOF: 84 d RBV: 84 d	SOF: 400 mg RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 84 Tab./84 DDD RBV: 420 Tab./84 DDD
SOF+RBV für 12-24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	SOF: 84-168 d RBV: 84-168 d	SOF: 400 mg RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 84-168 Tab./ 84-168 DDD RBV: 420-840 Tab./ 84-168 DDD
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF: 400 mg RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 168 Tab./168 DDD RBV: 840 Tab./168 DDD
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	FDC LDV/SOF: 84 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 84 Tab./84 DDD
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	FDC LDV/SOF: 168 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 168 Tab./168 DDD
OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tab./84 DDD RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	FDC LDV/SOF: 168 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 168 Tab./168 DDD
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	FDC LDV/SOF: 84 d	FDC LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	FDC LDV/SOF: 84 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	PEG2a: 48 d RBV: 336 d	PEG2a: 180 µg/Woche RBV: 1.000 mg/Tag	PEG2a: 48 FS/336 DDD RBV: 1.680 Tab./336 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab.
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	PEG2a: 48 d RBV: 336 d	PEG2a: 180 µg/Woche RBV: 1.000 mg/Tag	PEG2a: 48 FS/336 DDD RBV: 1.680 Tab./336 DDD
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	FDC SOF/VEL: 84 d RBV: 84 d	FDC SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	FDC SOF/VEL: 84 Tab. RBV: 420 Tab./84 DDD

Abkürzungen: d: Tage, DDD: definierte Tagesdosis, FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, FS: Fertigspritzen, GT: Genotyp, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, Tab.: Tabletten, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und den von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der DDD für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation entnommen [9]. Die Auswahl der für die Berechnung zugrunde gelegten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der günstigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL*****12-Wochen-Therapie***

Die amtliche DDD für SOF/VEL steht bislang noch nicht fest. Entsprechend den Angaben der Fachinformation zur Dosierungsempfehlung wird eine tägliche Dosis von 1 Tablette à 400 mg/100 mg für die Berechnung des Therapieverbrauchs herangezogen [3]. Dies ergibt pro Patient eine Tagesdosis von 400 mg/100 mg, die bei einer Therapiedauer von 12 Wochen an 84 Tagen verabreicht wird (entspricht 84 Tabletten). Die 12-Wochen-Therapie wird unabhängig vom Zirrhosestatus und dem CHC auslösenden HCV-Genotyp für alle Patientenpopulationen empfohlen.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF**

Gemäß der Fachinformation wird die FDC LDV/SOF einmal täglich in einer Gesamtdosis von 90 mg/400 mg (1 Tablette à 90 mg/400 mg) verabreicht [4]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 1 FDC) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauern und der Patientenpopulationen:

***8-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulation: GT 1, TN, ohne Zirrhose)

1 Tablette pro Behandlungstag\*56 Behandlungstage im Jahr/1 FDC=56 DDD. Dies entspricht 56 Tabletten für eine 8-Wochen-Therapie.

***12-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 1/4, TN/TE, ohne/mit Zirrhose; GT 1, TN/TE, mit dekompensierter Zirrhose)

1 Tablette pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/1 FDC=84 DDD. Dies entspricht 84 Tabletten für eine 12-Wochen-Therapie.

***24-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 1/4, TE, ohne Zirrhose; GT 1/4, TN/TE, mit Zirrhose)

1 Tablette pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr/1 FDC=168 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 24-Wochen-Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r**

Gemäß der Fachinformation wird OBV/PTV/r einmal täglich (2 Tabletten à 12,5 mg/75 mg/50 mg) in einer Gesamtdosis von 25 mg/150 mg/100 mg verabreicht [5]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2 FDC) erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulationen und der empfohlenen Therapiedauer:

***12-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 1a/b und GT 4, TN/TE, ohne Zirrhose)

2 Tabletten pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/2 FDC=84 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 12-Wochen-Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von DSV**

Gemäß der Fachinformation wird DSV zweimal täglich (je 1 Tablette à 250 mg) in einer Gesamtdosis von 500 mg verabreicht [6]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 500 mg) erfolgt unter Berücksichtigung der empfohlenen Therapiedauer:

***12-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 1a/b, TN/TE, ohne Zirrhose)

500 mg pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/500 mg=84 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 12-Wochen-Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF**

Gemäß der Fachinformation wird SOF einmal täglich (1 Tablette à 400 mg) in einer Gesamtdosis von 400 mg verabreicht [7]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 400 mg) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauern und Patientenpopulationen:

***12-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 2, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

400 mg pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/400 mg=84 DDD. Dies entspricht 84 Tabletten für eine 12-Wochen-Therapie.

***12–24-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 2, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

400 mg pro Behandlungstag\*84–168 Behandlungstage im Jahr/400 mg=84–168 DDD. Dies entspricht 84–168 Tabletten für eine 12–24-Wochen-Therapie.

***24-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 3, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

400 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr/400 mg=168 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 24-Wochen-Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von PEG2a**

Für die Behandlung der CHC mit einer PEG-haltigen Kombinationstherapie kann sowohl PEG2a als auch PEG2b infrage kommen. Hierbei ist davon auszugehen, dass PEG2a-haltige Regime in der Versorgungsrealität eine wesentlich größere Rolle spielen. So lag im Jahr 2014 der Anteil von PEG2a bei 43,2% des Verbrauchs in der Wirkstoffgruppe Interferone alfa, PEG2b umfasste dagegen nur 11% des Verbrauchs [10]. Für Patienten mit HCV-Genotyp 5- und 6-Infektion liegen aufgrund der geringen Prävalenz dieser Patientenpopulation zudem nur begrenzt Daten zu PEG-basierten Therapien vor, und in den entsprechenden Fachinformationen wird nur für PEG2a-basierte, nicht aber für PEG2b-basierte Kombinationstherapien eine Dosierungsempfehlung angegeben [2, 8, 11]. Für die Berechnung der Kosten wurde daher im Folgenden lediglich die Anwendung von PEG2a berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pegasys® wird PEG2a einmal wöchentlich (1 Fertigspritze à 180 µg) in einer wöchentlichen Gesamtdosis von 180 µg in einer Fertigspritze verabreicht [8]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 26 µg) erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulationen und der empfohlenen Therapiedauer:

**48-Wochen-Therapie**

(relevante Patientenpopulationen: GT 5/6, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

180 µg pro Woche\*48 Behandlungstage pro Jahr/26 µg=336 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 48 Fertigspritzen für eine 48-Wochen-Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV**

Laut Fachinformation von Copegus® wird RBV für Kombinationstherapien mit einem DAA in gewichtsabhängiger Dosis verabreicht [2]: 1.000 mg/Tag bei Patienten <75 kg, bzw. 1.200 mg/Tag bei Patienten ≥75 kg Körpergewicht. Die gleiche Empfehlung gilt für die Kombinationstherapie mit PEG2a für nicht-HIV-ko-infizierte Patienten mit HCV-Genotyp 5/6-Infektion. Die Gabe von RBV (1 Tablette à 200 mg) erfolgt zweimal täglich: Bei einer täglichen Gesamtdosis von 1.000 mg, zwei Tabletten morgens sowie drei Tabletten abends, bei einer täglichen Gesamtdosis von 1.200 mg, jeweils 3 Tabletten morgens und abends. Zur Berechnung des Therapieverbrauchs wird ein Durchschnittsgewicht von 70 kg angenommen, somit kann im Allgemeinen eine tägliche Dosis von 1.000 mg (5 Tabletten à 200 mg) für den Verbrauch von RBV angenommen werden. Dieses Vorgehen wurde so auch vom G-BA im Beschluss zur Nutzenbewertung von Harvoni® umgesetzt [12].

In Abhängigkeit vom Zirrhosestatus, dem Transplantationsstatus der Leber oder einer HIV-Ko-Infektion kann sich die empfohlene tägliche Gesamtdosis für die im Folgenden angeführten Patientenpopulationen verringern: Für Patienten mit HCV-Genotyp 2-oder 3-Infektion nach Lebertransplantation wird für die Therapie durch SOF+RBV eine tägliche RBV-Dosis von

400 mg empfohlen, welche bei guter Verträglichkeit auf die gewichtsabhängige Dosierung angehoben werden kann [7]. Bei HCV-Therapie nach Lebertransplantation durch die FDC SOF/VEL+RBV wird für Patienten mit CPT B oder C initial eine verringerte Dosis von 600 mg RBV empfohlen, welche bei guter Verträglichkeit auf die gewichtsabhängige Dosierung angehoben werden kann [3]. Außerdem wird für die PEG2a+RBV-Therapie von HIV-ko-infizierten Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion eine tägliche RBV-Dosis von 800 mg angegeben [8]. In Anbetracht der schwer zu ermittelnden Patientenzahlen dieser Populationen, die insgesamt aber als sehr gering anzusehen sind, wird für die Berechnung der Therapiekosten auf eine separate Darstellung verzichtet. Patienten nach Lebertransplantation werden unabhängig von ihrem Transplantationsstatus in den Teilpopulationen nicht-transplantierte Patienten berücksichtigt, Patienten mit HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion und mit HIV-Ko-Infektion werden zusammen mit Patienten ohne HIV-Infektion betrachtet. Für die Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion mit dekompensierter Zirrhose durch die FDC LDV/SOF+RBV sowie für die FDC SOF/VEL-basierte Therapie von Patienten mit dekompensierter Zirrhose (CPT C) und HCV-Genotyp 1-6-Infektion vor einer Lebertransplantation, wird initial eine RBV-Dosis von 600 mg/Tag empfohlen, welche bei guter Verträglichkeit auf die gewichtsabhängige Dosierung gesteigert werden kann [3, 4]. Aufgrund der schwer zu ermittelnden, tatsächlich in der Praxis verabreichten Dosen, wird für diese Patientenpopulation ebenfalls die Standard-Dosierung von 1.000 mg RBV angenommen.

Für die oben genannten Patientenpopulationen kommt es durch die zusammengefasste Darstellung voraussichtlich zu einer Überschätzung des RBV-Verbrauchs. Aufgrund der Annahme einer Standard-Dosierung von 1.000 mg für alle Patienten und der Nichtberücksichtigung der Dosierung von 1.200 mg für Patienten über 75 kg Körpergewicht, wird insgesamt für diese Populationen aber nur von einer zu vernachlässigenden Überschätzung des RBV-Verbrauchs ausgegangen.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 1.000 mg) erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulationen und der empfohlenen Therapiedauer:

### ***12-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 1a, TN/TE, ohne Zirrhose; GT 2, TN/TE, mit/ohne Zirrhose; GT 4, TN/TE, ohne Zirrhose; GT 1-6, TN/TE, mit dekompensierter Zirrhose)

1.000 mg pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage pro Jahr/1.000 mg=84 DDD. Dies entspricht 420 Tabletten für eine 12-Wochen-Therapie.

### ***12-24-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 2, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

1.000 mg pro Behandlungstag\*84–168 Behandlungstage pro Jahr/1.000 mg=84–168 DDD. Dies entspricht 420–840 Tabletten für eine 12–24 Wochen-Therapie.

### ***24-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 3, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

1.000 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr/1.000 mg=168 DDD. Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-Wochen-Therapie.

### ***48-Wochen-Therapie***

(relevante Patientenpopulationen: GT 5/6, TN/TE, mit/ohne Zirrhose)

1.000 mg pro Behandlungstag\*336 Behandlungstage pro Jahr/1.000 mg=336 DDD. Dies entspricht 1.680 Tabletten für eine 48-Wochen-Therapie.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa® 400 mg/100 mg x 28 Filmtabletten)	22.260,88 €	20.991,06 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 1.268,05 € <sup>c</sup> )
Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni® 90 mg/400 mg x 28 Filmtabletten)	20.026,02 €	18.883,83 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 1.140,42 € <sup>c</sup> )
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg x 56 Filmtabletten)	16.148,41 €	15.227,67 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 918,97 € <sup>c</sup> )
Dasabuvir (Exviera® 250 mg x 56 Filmtabletten)	1.575,13 €	1.486,68 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 86,68 € <sup>c</sup> )
Sofosbuvir (Sovaldi® 400 mg x 28 Filmtabletten)	16.808,56 €	15.850,12 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 956,67 € <sup>c</sup> )
Ribavirin (Copegus® 200 mg x 42 Filmtabletten)	259,30 €	212,48 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 45,05 € <sup>c</sup> )
Ribavirin (Copegus® 200 mg x 168 Filmtabletten)	1.004,21 €	822,27 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 180,17 € <sup>c</sup> )
PEG-Interferon alpha-2a (Pegasys® 180 µg, 12 Fertigspritzen )	3.362,30 €	3.052,37 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 308,16 € <sup>c</sup> )
Abkürzungen: Abs.: Absatz, AMG: Arzneimittelgesetz, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SGB: Sozialgesetzbuch Stand: Lauer-Taxe 01.06.2016: a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V b: Rabatt nach § 130 SGB V c: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-10 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-9) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-10) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von SOF/VEL**

Der Apothekenabgabepreis der FDC SOF/VEL (400 mg/100 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 22.260,88 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 1.268,05 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus der Perspektive der GKV-Perspektive von 20.991,06 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Eplusa<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 749,68 € (aufgerundeter Wert)=20.991,06 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von LDV/SOF**

Der Apothekenabgabepreis von Harvoni<sup>®</sup> (FDC LDV/SOF, 90 mg/400 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 20.026,02 € (inkl. 19% MwSt) [13]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 1.140,42 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 18.883,83 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Harvoni<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 674,42 € (gerundeter Wert)=18.883,83 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von OBV/PTV/r**

Der Apothekenabgabepreis von Viekirax<sup>®</sup> (OBV/PTV/r, 12,5 mg/75 mg/50 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 56 Tabletten beträgt 16.148,41 € (inkl. 19% MwSt) [14]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

(Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 918,97 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15.227,67 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Viekirax<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 271,92 € (gerundeter Wert)=15.227,67 € pro Packung/56 Tabletten ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von DSV**

Der Apothekenabgabepreis von Exviera<sup>®</sup> (DSV, 250 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 56 Tabletten beträgt 1.575,13 € (inkl. 19% MwSt) [15]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 86,68 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.486,68 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Exviera<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 26,55 € (gerundeter Wert)=1.486,68 € pro Packung/56 Tabletten ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von SOF**

Der Apothekenabgabepreis von Sovaldi<sup>®</sup> (SOF, 400 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 16.808,56 € (inkl. 19% MwSt) [16]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 956,67 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15.850,12 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Sovaldi<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 566,08 € (gerundeter Wert)=15.850,12 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

#### **Angaben zu den Kosten von RBV**

Der Apothekenabgabepreis für Copegus<sup>®</sup> (RBV, 200 mg pro Tablette) wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 1. Juni 2016, Online-Version) entnommen [17, 18]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.004,21 € (inkl. 19% MwSt) für eine Packungsgröße von 168 Tabletten sowie 259,30 € für eine Packungsgröße von 42 Tabletten. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 180,17 €) ergibt sich für eine Packung mit 168 Tabletten ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 822,27 € pro Packung. Bei einer Packungsgröße von 42 Tabletten ergibt sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 45,05 €) ein Packungspreis von 212,48 €.

Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen (420 Tabletten à 200 mg RBV gesamt) einschließen, wurde eine Zusammenstellung

von 336 Tabletten aus 2 Packungen à 168 Tabletten sowie von 84 Tabletten aus 2 Packungen à 42 Tabletten angenommen.

Basierend auf dem Packungspreis von Copegus<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 4,89 € (gerundeter Wert)=822,27 € pro Packung/168 Tabletten ermittelt.

Basierend auf dem Packungspreis von Copegus<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 5,06 € (gerundeter Wert)=212,48 € pro Packung/42 Tabletten ermittelt.

### **Angaben zu den Kosten von PEG2a**

Der Apothekenabgabepreis für Pegasys<sup>®</sup> (PEG2a, 180 µg pro Fertigspritze) wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 1.Juni 2016, Online-Version) entnommen [19]. Der Apothekenabgabepreis beträgt 3.362,30 € (inkl. 19% MwSt) für eine Packungsgröße von 12 Fertigspritzen. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 308,16 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.052,37 €.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Fertigspritze mit 254,36 € (gerundeter Wert)=3.052,37 € pro Packung/12 Fertigspritzen ermittelt.

### **Berechnung der Jahresarzneimittelkosten**

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten ist es erforderlich, vor allem die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr zu berechnen.

Im Folgenden werden die Kosten der Arzneimitteltherapie basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und zu den Arzneimittelkosten ermittelt. Die Vorgehensweise bei der Berechnung des jeweiligen Therapieschemas wird in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittskosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette/Fertig- spritze <sup>a</sup>	Jahresdurchschnitts- verbrauch in Tabletten/Fertig- spritzen (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>FDC SOF/VEL 12 W</b> FDC SOF/VEL (28 Tab.)	749,68 €	84 Tab. (3)	<b>62.973,18 €</b> 62.973,18 €
<b>FDC SOF/VEL+RBV 12 W</b> FDC SOF/VEL (28 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)	749,68 € 4,89 € 5,06 €	84 Tab. (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)	<b>65.042,68 €</b> 62.973,18 € 1.644,54 € 424,96 €
<b>FDC LDV/SOF 8 W</b> FDC LDV/SOF (28 Tab.)	674,42 €	56 Tab. (2)	<b>37.767,66 €</b> 37.767,66 €
<b>FDC LDV/SOF 12 W</b> FDC LDV/SOF (28 Tab.)	674,42 €	84 Tab. (3)	<b>56.651,49 €</b> 56.651,49 €
<b>FDC LDV/SOF+RBV 12 W</b> FDC LDV/SOF (28 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)	674,42 € 4,89 € 5,06 €	84 Tab (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)	<b>58.720,99 €</b> 56.651,49 € 1.644,54 € 424,96 €
<b>FDC LDV/SOF 24 W</b> FDC LDV/SOF (28 Tab.)	674,42 €	168 Tab. (6)	<b>113.302,98 €</b> 113.302,98 €
<b>OBV/PTV/r+ DSV+RBV 12 W</b> OBV/PTV/r (56 Tab.) DSV (56 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)	271,92 € 26,55 € 4,89 € 5,06 €	168 Tab. (3) 168 Tab. (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)	<b>52.212,55 €</b> 45.683,01 € 4.460,04 € 1.644,54 € 424,96 €
<b>OBV/PTV/r+DSV 12 W</b> OBV/PTV/r (56 Tab.) DSV (56 Tab.)	271,92 € 26,55 €	168 Tab. (3) 168 Tab. (3)	<b>50.143,05 €</b> 45.683,01 € 4.460,04 €
<b>SOF+RBV 12 W</b> SOF (28 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)	566,08 € 4,89 € 5,06 €	84 Tab. (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)	<b>49.619,86 €</b> 47.550,36 € 1.644,54 € 424,96 €

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette/Fertigspritze <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten/Fertigspritzen ( $\Delta$ Packungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>SOF+RBV 12-24 W<sup>c</sup></b> 12 W SOF (28 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)  24 W SOF (28 Tab.) RBV (168 Tab.)	566,08 € 4,89 € 5,06 €  566,08 € 4,89 €	84 Tab. (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)  168 Tab. (6) 840 Tab. (5)	<b>49.619,86 € - 99.212,07 €</b> <i>49.619,86 € (für 12 W)</i> 47.550,36 € 1.644,54 € 424,96 €  <i>99.212,07 € (für 24 W)</i> 95.100,72 € 4.111,35 €
<b>SOF+RBV 24 W</b> SOF (28 Tab.) RBV (168 Tab.)	566,08 € 4,89 €	168 Tab. (6) 840 Tab. (5)	<b>99.212,07 €</b> 95.100,72 € 4.111,35 €
<b>OBV/PTV/r+RBV 12 W</b> OBV/PTV/r (56 Tab.) RBV (168 Tab.) RBV (42 Tab.)	271,92 € 4,89 € 5,06 €	168 Tab. (3) 336 Tab. (2) 84 Tab. (2)	<b>47.752,51 €</b> 45.683,01 € 1.644,54 € 424,96 €
<b>PEG2a+RBV 48 W</b> PEG2a (12 FS) RBV (168 Tab.)	254,36 € 4,89 €	48 FS (4) 1.680 Tab. (10)	<b>20.432,18 €</b> 12.209,48 € 8.222,70 €
<b>Keine antivirale Therapie</b>	Patientenindividuell		
<p>Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, FS: Fertigspritzen, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, Tab.:Tabletten, VEL: Velpatasvir, W: Wochen</p> <p>a: Zur Angabe der Kosten pro Tablette/Fertigspritze werden gerundete Werte dargestellt.</p> <p>b: Die Berechnung der Jahresarzneimittelkosten erfolgt anhand der Anzahl der für das jeweilige Regime benötigten Packungen.</p> <p>c: Durch die variable Behandlungsdauer ergeben sich für RBV verschiedene Möglichkeiten die erforderliche Anzahl an Tabletten aus unterschiedlichen Packungsgrößen zusammenzustellen. Zur Berechnung der Jahresarzneimittelkosten wurden bei der Auswahl der Packungsgrößen jeweils nur die kürzeste sowie die längste Therapiedauer berücksichtigt.</p>			

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV für 12-24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE <sup>a</sup> mit/ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	1 mal (in Behandlungswoche 12)	1
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE <sup>a</sup> mit/ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	1 mal (in Behandlungswoche 12)	1
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	k. A.	k. A.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus, k. A.: keine Angabe, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, RNA: Ribonukleinsäure, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen a: Die HCV-RNA-Bestimmung wird nur für therapieerfahrene Patienten mit HCV-5-oder 6-Infektion empfohlen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 0 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für Harvoni<sup>®</sup>, Sovaldi<sup>®</sup>, Viekirax<sup>®</sup>, Exviera<sup>®</sup>, Pegasys<sup>®</sup>, Copegus<sup>®</sup> und der FDC SOF/VEL wurden die in Tabelle 3-12 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert [2-8]. Dabei wurden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt, die infolge notwendiger zusätzlicher Leistungen anfallen [1]. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wurde die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Alle im Folgenden aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen zum zu bewertenden Arzneimittel und den vom G-BA festgelegten zVTn beziehen sich nur auf die Empfehlungen der Fachinformationen für die jeweils relevanten Patientenpopulationen (siehe Tabelle 3-12).

#### **Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit SOF/VEL±RBV**

Gemäß Fachinformation von SOF/VEL bzw. Copegus<sup>®</sup> fallen für die relevanten Patientenpopulationen keine therapiebedingten und therapiespezifischen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [2, 3].

#### **Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit LDV/SOF±RBV**

Gemäß Fachinformationen von Harvoni<sup>®</sup> bzw. Copegus<sup>®</sup> fallen für die relevanten Patientenpopulationen keine therapiebedingten und therapiespezifischen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [2, 4].

#### **Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit OBV/PTV/r±DSV±RBV**

Gemäß Fachinformationen von Viekirax<sup>®</sup>, Exviera<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> fallen für die relevanten Patientenpopulationen keine therapiebedingten und therapiespezifischen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [2, 5, 6].

**Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit SOF+RBV**

Gemäß Fachinformationen von Sovaldi<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> fallen für die relevanten Patientenpopulationen keine therapiebedingten und therapiespezifischen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [2, 7].

**Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit PEG2a+RBV**

Laut der Fachinformationen für Pegasys<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> kann ein frühes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen als Prognose für ein anhaltendes Ansprechen herangezogen werden [2, 8]. Im Falle eines Nichtansprechens wird für therapieerfahrene Patienten ein Therapieabbruch empfohlen. Die Bestimmung der HCV-RNA zum Feststellen eines frühen virologischen Ansprechens erfolgt für therapieerfahrene Patienten einmalig in Behandlungswoche zwölf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro<sup>a</sup></b>
HCV-RNA-Bestimmung (EBM Ziffer 32823)	89,50 €
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, HCV: Hepatitis-C-Virus, RNA: Ribonukleinsäure a: EBM 2016 Stand: 2. Quartal 2016	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffern für die in Tabelle 3-13 dargestellten Untersuchungen herangezogen.

Die aufgeführten Kosten pro Einheit zur Bestimmung der HCV-RNA wurden aus dem EBM-Katalog 2016 (Stand: 2. Quartal 2016) entnommen [20]. Laut EBM-Katalog 2016 wird diese zusätzliche Leistung pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der*

Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 1 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF+ RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV für 12-24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose mit negativ prädiktiven Faktoren	keine	0,00 €	0,00 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 3 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 4 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 4 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
PEG2a+RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €	18.616,00 € <sup>a</sup>
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	GT 5 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
PEG2a+RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €	18.616,00 € <sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	GT 6 TN/TE mit dekompensierter Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<p>Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus, k. A.: keine Angabe, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, RNA: Ribonukleinsäure, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienaiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen</p> <p>a: Die HCV-RNA-Bestimmung wird nur für therapieerfahrene Patienten mit HCV-5/6-Infektion empfohlen. Zur Berechnung der GKV-Zusatzkosten dieser Patientenpopulation (297 Patienten gesamt) wurde ein Anteil von 70% an therapieerfahrenen Patienten (208 Patienten) angenommen.</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	62.973,18 €	37.767,66 €	1.039.750.174,98 €	623.581.834,26 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	56.651,49 €	7.321.576.772,70 €	6.586.585.484,85 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	113.302,98 €	303.278.834,88 €	545.667.151,68 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	52.212,55 €	649.820.244,42 €	538.781.303,45 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+DSV 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	50.143,05 €	1.516.331.201,22 €	1.207.394.500,95 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	113.302,98 €	367.763.371,20 €	661.689.403,20 €	367.763.371,20 €	661.689.403,20 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	56.651,49 €	367.763.371,20 €	330.844.701,60 €	367.763.371,20 €	330.844.701,60 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	FDC LDV/SOF+RBV 12 W	GT 1 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	58.720,99 €	30.830.230,32 €	27.833.749,26 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	49.619,86 €	1.164.122.205,48 €	917.272.731,96 €	1.164.122.205,48 €	917.272.731,96 €
FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 12–24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren	62.973,18 €	49.619,86 € - 99.212,07 €	129.346.911,72 €	101.919.192,44 € - 203.781.591,78 €	129.346.911,72 €	101.919.192,44 € - 203.781.591,78 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	keine antivirale Therapie	GT 2 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	k. A.	3.447.262,04 €	k. A.	3.447.262,04 €	k. A.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie
FDC SOF/VEL 12 W	SOF+RBV 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	99.212,07 €	5.248.877.526,18 €	8.269.425.246,57 €	5.248.877.526,18 €	8.269.425.246,57 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	keine antivirale Therapie	GT 3 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	k. A.	13.984.176,20 €	k. A.	13.984.176,20 €	k. A.
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	56.651,49 €	271.036.566,72 €	243.828.012,96 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	113.302,98 €	9.823.816,08 €	17.675.264,88 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	OBV/PTV/r+RBV 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	47.752,51 €	280.860.382,80 €	212.976.194,60 €	0,00 €	0,00 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	113.302,98 €	19.080.873,54 €	34.330.802,94 €	19.080.873,54 €	34.330.802,94 €
FDC SOF/VEL 12 W	FDC LDV/SOF 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	56.651,49 €	19.080.873,54 €	17.165.401,47 €	19.080.873,54 €	17.165.401,47 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	keine antivirale Therapie	GT 4 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	k. A.	1.626.067,00 €	k. A.	1.626.067,00 €	k. A.
FDC SOF/VEL 12 W	PEG2a+RBV 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose <sup>a</sup>	62.973,18 €	20.521,68 €	18.703.034,46 €	6.086.973,46 €	18.703.034,46 €	6.086.973,46 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	keine antivirale Therapie	GT 5 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	k. A.	65.042,68 €	k. A.	65.042,68 €	k. A.
FDC SOF/VEL 12W	PEG2a+RBV 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose <sup>a</sup>	62.973,18 €	20.521,68 €	18.703.034,46 €	6.086.973,46 €	18.703.034,46 €	6.086.973,46 €
FDC SOF/VEL +RBV 12 W	keine antivirale Therapie	GT 6 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	k. A.	65.042,68 €	k. A.	65.042,68 €	k. A.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, decomp.: dekompensiert, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, k. A.: keine Angabe, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapie-naiv, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen</p> <p>a: GT 5/6 TN/TE mit/ohne Zirrhose: Die Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation setzen sich zusammen aus den Jahrestherapiekosten für TN Patienten (89 Patienten je 20.432,18 €) und TE Patienten (208 Patienten je 20.521,68 €).</p>								

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die aktuelle Prävalenz der CHC beträgt in der GKV 298.448 Versicherte. Eine Behandlung werden jedoch nur diagnostizierte Patienten nachfragen und es gibt bislang keine validen Studiendaten zum Anteil der diagnostizierten Patienten in Deutschland. Im Zuge einer Analyse von Notfallambulanz-Patienten, für welche Patientenproben aus den Jahren 2008 bis 2010 gesammelt und ausgewertet wurden, gaben 81,2% der Patienten mit bestätigter CHC-Infektion an, ihren HCV-Status zu kennen [21]. Wie der G-BA in der Nutzenbewertung von Sovaldi® anführt, kamen weitere Erhebungen zum Diagnosestatus chronisch HCV-Erkrankter auf Diagnoseraten zwischen 20–30% bzw. 69% [22]. Entsprechend der Angaben des G-BA, ist von ca. 100.000 Patienten in Deutschland mit diagnostizierter Hepatitis C auszugehen [22]. Legt man diese Annahme zugrunde, dann ist aktuell davon auszugehen, dass maximal diese Anzahl an Patienten einer Behandlung der CHC zugeführt werden kann.

Zur Abschätzung des künftigen jährlichen Behandlungsbedarfs, wird zunächst das Behandlungsaufkommen der letzten Jahre ermittelt. Bis zum Jahr 2013 kann dieses anhand der ambulant an GKV-Patienten abgegebenen Mengen von PEG geschätzt werden, da die CHC kaum stationär behandelt wird. Dazu wird zunächst der Verbrauch von PEG betrachtet, da alle bis einschließlich 2013 verfügbaren Therapien Interferon-basiert waren. Nach Angaben des Arzneimittel-Atlas 2013 und 2015 [10, 23] wurden zwischen 2010 und 2012 jährlich rund 3 Mio. DDD von Interferone alfa verordnet. Der Anteil von PEG lag zwischen 67,1 (2010) und 72,4% (2012), er betrug im Mittel somit fast 70%, was rund 2,1 Mio. DDD entspricht. Unter der Annahme, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer je Patient 36 Wochen beträgt, wurden je Patient 252 DDD benötigt. Das bedeutet, dass jährlich etwa 8.300 Patienten hätten behandelt werden können. Da PEG auch zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt wird, dürfte die Anzahl der behandelten Patienten mit CHC noch geringer gewesen sein. Eine Schätzung der Zahl der wegen CHC behandelten Patienten anhand des Verbrauchs an RBV für den Zeitraum zwischen 2010 und 2012, ergab durchschnittlich 7.667 Patienten pro Jahr [10]. Zur Vereinfachung soll

daher von einem langjährigen Mittel von 8.000 Patienten mit CHC ausgegangen werden, die zwischen 2010 und 2012 jährlich hätten behandelt werden können<sup>1</sup>

Im Jahr 2013 war ein deutlicher Rückgang des Verbrauchs der zur Behandlung der CHC eingesetzten Wirkstoffe zu beobachten. Der Verbrauch an Interferone alfa lag nur noch bei 2,15 Mio. DDD mit einem Anteil von PEG von 65,9% [24]. Dies entspricht einem Verbrauch von 1,4 Mio. DDD, womit etwa 5.600 Patienten über 36 Wochen hätten behandelt werden können. Auch eine Schätzung der wegen CHC behandelten Patienten anhand des RBV-Verbrauchs kommt nach 8.500 Patienten im Jahr 2012, auf nur 5.000 behandelbare Patienten in 2013 [10]. Dies spricht dafür, dass die Behandlung bei vielen Patienten zurückgestellt wurde, weil für das Jahr 2014 die Zulassung neuer Therapieoptionen erwartet wurde.

Durch die Einführung neuer Therapieoptionen im Jahr 2014 hat die Bedeutung von IFN-basierten Therapien zur Behandlung der CHC deutlich abgenommen. Dies macht sich auch bei den Verordnungen bemerkbar, so dass 2014 nur noch 1,4 Mio DDD Interferone alfa abgegeben wurden [10]. Bei einem Anteil von 54,2% von PEG entspricht dies etwa 0,76 Mio DDD, womit bei einer Behandlungsdauer von 36 Wochen rund 3.000 Patienten hätten behandelt werden können. Durch den Einsatz von PEG auch bei anderen Indikationen, wie der Therapie der Hepatitis B, ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl noch deutlich geringer ist. Eine Analyse, die sich auf den Verbrauch der in 2014 verfügbaren neuen Therapieoptionen bezieht, kommt für 2014 auf insgesamt 7.300 behandelbare Patienten [10]. Die Anzahl der gegen CHC behandelten Patienten liegt also sowohl 2013 als auch 2014 noch unter dem langjährigen Mittel.

Für 2015 liegen noch keine abschließenden Zahlen vor, nach einer Analyse des DAPI-Instituts e.V. können für den Zeitraum Februar 2015 bis Mai 2015 aber folgende Angaben zu abgegebenen Packungen an DAAs abgeleitet werden [25]: Zwischen Februar und Mai 2015 wurden im Mittel monatlich etwa 1.200 Packungen Sovaldi<sup>®</sup> abgegeben, womit jährlich zwischen 2.400 Patienten (24-wöchige Anwendung) und 4.800 Patienten (12-wöchige Anwendung) behandelt werden könnten. Für Harvoni<sup>®</sup> lässt sich für denselben Zeitraum ein durchschnittlicher monatlicher Verbrauch von 3.600 Packungen abschätzen, was der Therapie von jährlich 7.200 (24-wöchige Anwendung) bis 14.400 Patienten (12-wöchige Anwendung)

---

<sup>1</sup> Zur Darstellung der Versorgungsanteile können lediglich Daten herangezogen werden, die sich auf die in Apotheken abgegebenen Mengen im Rahmen der ambulanten Versorgung von GKV-Patienten beziehen. Anhand dieser Mengen lässt sich die Zahl der behandelbaren Patienten abschätzen, die nicht unbedingt identisch sein muss mit der Zahl der tatsächlich behandelten Patienten. Die Zahl der Patienten, bei denen eine Behandlung begonnen wurde, ist vermutlich höher, da mit Therapieabbrüchen zu rechnen ist.

entspreche. Berücksichtigt man, dass für etwa 20% der Zielpopulation von Harvoni<sup>®</sup> optional auch eine 8-wöchige Therapie infrage kommt (therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion ohne Zirrhose), kann auch von einer etwas höheren Zahl der maximal behandelten Patienten pro Jahr ausgegangen werden. Seit 2015 stehen zudem OBV/PTV/r-basierte Regime zur Verfügung. Nach Angaben des DAPI-Instituts e.V. lässt sich hier ein durchschnittlicher monatlicher Verbrauch von 932 Packungen Viekirax<sup>®</sup> ableiten, womit zwischen 1.900 Patienten (24-wöchige Anwendung) und 3.700 Patienten (12-wöchige Anwendung) pro Jahr behandelt werden könnten. Die DAAs Exviera<sup>®</sup> (Dasabuvir), Daklinza<sup>®</sup> und Olysio<sup>®</sup> (Simeprevir) werden zur Bewertung der Anzahl der 2015 behandelbaren Patienten nicht berücksichtigt, da diese immer entweder zusammen mit den oben genannten Regimen oder mit PEG verabreicht werden. Aufgrund der geringen Nachfrage nach IFN-haltigen Therapieoptionen werden diese Kombinationstherapien für die Schätzung der künftigen Versorgung vernachlässigt. Da die duale Therapie mit PEG+RBV nicht mehr empfohlen wird [26], wird der Anteil der künftig mit dualer Therapie behandelter Patienten ebenfalls nicht berücksichtigt.

Legt man die Daten des DAPI-Instituts e.V. zugrunde, so ist es Anfang 2015 mit 11.500 – 22.900 Patienten, die gegen CHC behandelt wurden, zu einem deutlichen Anstieg gegenüber des langjährigen Mittels gekommen. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass kurz vor bzw. während des betrachteten Zeitraums, mit Harvoni<sup>®</sup> und Viekirax<sup>®</sup> zwei neuartige antivirale Arzneimittel in den Markt eingeführt wurden, welche eine IFN- und teilweise RBV-freie Therapie der CHC ermöglichen. Es ist daher davon auszugehen, dass eine bedeutende Zahl an Patienten in Erwartung dieser Therapieoptionen eine Behandlung zurückgestellt hat, welche dann Ende 2014 bzw. Anfang 2015 begonnen wurde. Infolgedessen ist anzunehmen, dass die Extrapolation des Verbrauchs von DAAs zu Beginn des Jahres 2015 auf den gesamtjährlichen Verbrauch eine deutliche Überschätzung darstellt. Da Vorhalteeffekte in vergleichbarem Umfang für 2016 nicht zu erwarten sind, wird für das laufende Jahr von einer Stagnation oder einem Rückgang der Patientenzahlen ausgegangen.

Entsprechend der Fachinformationen darf die Behandlung nur von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung der CHC haben [3-8, 11, 27-30]. Zwar ist nicht bekannt, wie groß die Anzahl solcher Ärzte in Deutschland ist, es ist aber davon auszugehen, dass sich dadurch eine Beschränkung der Behandlungskapazitäten ergibt. Die Kosten der Therapie sind ein weiteres Argument dafür, dass Ärzte die Behandlung mit den neuen Wirkstoffen selektiv einsetzen werden. Voraussichtlich werden nur solche Patienten behandelt werden, von denen eine hohe Therapietreue zu erwarten ist, um den potentiellen Therapieerfolg nicht zu gefährden.

Auf Basis der oben ausgeführten Annahmen wird davon ausgegangen, dass zukünftig jährlich zwischen 11.500 und 22.900 Patienten mit CHC behandelt werden. Da die FDC SOF/VEL pangentypisch und unabhängig vom Zirrhosestatus zur Behandlung der CHC angewandt werden kann, entspricht diese Anzahl der möglichen Zielpopulation einer Kombinationstherapie mit SOF/VEL.

In den Jahren 2014 und 2015 wurden mit Sovaldi<sup>®</sup>, Olysio<sup>®</sup>, Daklinza<sup>®</sup>, Harvoni<sup>®</sup>, Viekirax<sup>®</sup> und Exviera<sup>®</sup> eine Reihe hochwirksamer neuer DAAs eingeführt, und die Einführung weiterer Wirkstoffe ist zu erwarten. Daher ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation mit der FDC SOF/VEL behandelt werden. Obwohl möglicherweise überschätzt, wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsanteil der FDC SOF/VEL 11.500 bis 22.900 (im Mittel 17.200) Patienten umfassen wird. Ausgehend von 17.200 Patienten ergibt sich somit ein Versorgungsanteil von rund 6% bezogen auf die Patienten in der Zielpopulation insgesamt (n=298.448).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da ein Versorgungsanteil von 6% an der Zielpopulation von 298.448 Patienten mit CHC insgesamt erwartet wird, reduzieren sich die zu erwartenden Kosten für die GKV entsprechend. D. h., die in Tabelle 3-15 angegebenen Kosten für das zu bewertende Arzneimittel reduzieren sich voraussichtlich auf 6% (siehe Tabelle 3-16).

Quellen für diese Annahmen sind die Angaben im Abschnitt 3.3.6.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in Euro
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 8 W	GT 1 TN ohne Zirrhose	62.973,18 €	62.385.010,50 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	439.294.606,36 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	18.196.730,09 €
FDC SOF/VEL für 12 W	OBV/PTV/r+ DSV+RBV für 12 W	GT 1a TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	38.989.214,67 €
FDC SOF/VEL für 12 W	OBV/PTV/r+ DSV für 12 W	GT 1b TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	90.979.872,07 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 24 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	22.065.802,27 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 12 W	GT 1 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	22.065.802,27 €
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	FDC LDV/SOF+RBV für 12 W	GT 1 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	1.849.813,82 €
FDC SOF/VEL für 12 W	SOF+RBV für 12 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	69.847.332,33 €
FDC SOF/VEL für 12 W	SOF+RBV für 12-24 W	GT 2 TN/TE mit/ohne Zirrhose, mit negativen prädiktiven Faktoren	62.973,18 €	7.760.814,70 €
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	keine antivirale Therapie	GT 2 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	206.835,72 €
FDC SOF/VEL für 12 W	SOF+RBV für 24 W	GT 3 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	314.932.651,57 €
FDC SOF/VEL+RBV für 12 W	keine antivirale Therapie	GT 3 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	839.050,57 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	16.262.194,00 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	589.428,96 €

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels für die GKV unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile in Euro
FDC SOF/VEL für 12 W	OBV/PTV/r+ RBV für 12 W	GT 4 TN/TE ohne Zirrhose	62.973,18 €	16.851.622,97 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 24 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	1.144.852,41 €
FDC SOF/VEL für 12 W	FDC LDV/SOF für 12 W	GT 4 TN/TE mit Zirrhose	62.973,18 €	1.144.852,41 €
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	keine antivirale Therapie	GT 4 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	97.564,02 €
FDC SOF/VEL für 12 W	PEG2a+ RBV für 48 W	GT 5 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	1.122.182,07 €
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	keine antivirale Therapie	GT 5 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	3.902,56 €
FDC SOF/VEL für 12W	PEG2a+ RBV für 48 W	GT 6 TN/TE mit/ohne Zirrhose	62.973,18 €	1.122.182,07 €
FDC SOF/VEL+ RBV für 12 W	keine antivirale Therapie	GT 6 TN/TE mit dekomp. Zirrhose	65.042,68 €	3.902,56 €
Abkürzungen: FDC: Fixdosiskombination, dekomp.: dekompensiert, DSV: Dasabuvir, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GT: Genotyp, k. A.: keine Angabe, LDV: Ledipasvir, OBV: Ombitasvir, PEG2a: PEG-Interferon alfa-2a, PTV: Paritaprevir, r: Ritonavir, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, TN: therapienativ, TE: therapieerfahren, VEL: Velpatasvir, W: Wochen				

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version). Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Maßnahmen wurden dem aktuellen EBM entnommen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf).
- [2] Roche. Fachinformation COPEGUS® , Stand: Januar 2015.
- [3] Gilead. Fachinformation EPCLUSA® 400 mg/100 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2016.
- [4] Gilead. Fachinformation HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: April 2016.
- [5] Abbvie. Fachinformation VIEKIRAX® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2016.
- [6] Abbvie. Fachinformation EXVIERA® 250 mg Filmtabletten, Stand: Februar 2016.
- [7] Gilead. Fachinformation SOVALDI® 400 mg Filmtabletten, Stand: Januar 2016.
- [8] Roche. Fachinformation PEGASYS® 90/135/180 Mikrogramm, Stand: Juni 2016.
- [9] Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2016. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/>.
- [10] Häussler B, Höer A, Millas Cd. Arzneimittel-Atlas - 2015 Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. 2015. Verfügbar unter: <http://www.arzneimittel-atlas.de/>.

- [11] MSD SHARP & DOHME. Fachinformation PEGINTRON® Clearclick Fertigpen, Stand: Juli 2015.
- [12] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21\\_AM-RL-XII\\_Ledipasvir-Sofosbuvir\\_2014-12-01-D-143\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2251/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_BAnz.pdf).
- [13] LAUER-FISCHER. Eintrag zu HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [14] LAUER-FISCHER. Eintrag zu VIEKIRAX® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [15] LAUER-FISCHER. Eintrag zu EXVIERA® 250 mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [16] LAUER-FISCHER. Eintrag zu SOVALDI® 400 mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [17] LAUER-FISCHER. Eintrag zu COPEGUS® 200 mg Filmtabletten 168 St. in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [18] LAUER-FISCHER. Eintrag zu COPEGUS® 200 mg Filmtabletten 42 St. in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [19] LAUER-FISCHER. Eintrag zu PEGASYS® 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigspritze, 12 St. in der Lauer-Taxe, Stand: 01.06.2016.
- [20] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2016. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de>.
- [21] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e41206.
- [22] G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir. 2014 [Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf)].
- [23] Häussler B, Höer A, Hempel E. Arzneimittel-Atlas - 2013 Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin,2013.
- [24] Häussler B, Höer A, Hempel E. Arzneimittel-Atlas - 2014 Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Berlin,2014.
- [25] DAPI Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V. Neue Wirkstoffe im Vergleich. 2015. Verfügbar unter: [http://www.dapi.de/fileadmin/media/files/pdfs/publikationen/Gradl\\_Schulz\\_HCV\\_Therapeutika\\_PZ\\_35-2015\\_Originalia.pdf](http://www.dapi.de/fileadmin/media/files/pdfs/publikationen/Gradl_Schulz_HCV_Therapeutika_PZ_35-2015_Originalia.pdf). [Zugriffsdatum: 29. März 2016].
- [26] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15): Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/ Berufsverband

niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2015. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012a\\_S3\\_Hepatitis-C-Addendum\\_2015-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf).

- [27] MSD SHARP & DOHME. Fachinformation VICTRELIS® 200 mg Hartkapseln, Stand: Februar 2015.
- [28] Janssen Cilag. Fachinformation INCIVO® 375 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2015.
- [29] Bristol-Myers Squibb. Fachinformation DAKLINZA® Filmtabletten , Stand: Juni 2016.
- [30] Janssen Cilag. Fachinformation OLYSIO® 150 mg Hartkapseln , Stand: August 2015.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Epclusa® [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation [1])**

Die Behandlung mit Epclusa sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion hat.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Epclusa ist die Einnahme einer Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlung und Dauer für alle HCV-Genotypen

Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung und Dauer
Patienten ohne Zirrhose und Patienten mit kompensierter Zirrhose	Epclusa für 12 Wochen  Die Zugabe von Ribavirin kann bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose erwogen werden (siehe Abschnitt 5.1.).
Patienten mit dekomensierter Zirrhose	Epclusa + Ribavirin für 12 Wochen
a. Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und Patienten mit rezidivierender HCV-Infektion nach Lebertransplantation (siehe Abschnitt 4.4.).	

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Die folgende Dosierung wird empfohlen, wenn Ribavirin in zwei tägliche Dosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 3-18: Anleitung für die Dosierung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	Dosis Ribavirin
Zirrhose der Child-Pugh-Turcotte (CPT) Klasse B vor Transplantation:	1.000 mg pro Tag für Patienten < 75 kg und 1.200 mg für Patienten $\geq$ 75 kg
Zirrhose CPT-Klasse C vor Transplantation  Zirrhose CPT-Klasse B oder C nach Transplantation	Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und kann, wenn sie gut vertragen wird, bis auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht $\geq$ 75 kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

Falls Ribavirin Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose (vor oder nach Transplantation) angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis Ribavirin 1.000/1.200 mg (1.000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht < 75 kg und 1.200 mg für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  75 kg).

Für Informationen zu Dosisanpassungen von Ribavirin siehe Fachinformation des Arzneimittels, das Ribavirin enthält.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette Epclusa einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn der Patient eine Dosis Epclusa ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis Epclusa zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge Epclusa auf einmal einzunehmen.

*Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte*

Die Anwendung von Epclusa + Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei

hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage renal disease) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B, aber nicht bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern.

#### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation [1])**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### Anwendung zusammen mit starken P-gp- und starken CYP-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir, was einen Verlust der Wirksamkeit von Epclusa nach sich ziehen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1])**

Epclusa sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

#### Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron war im Rahmen der klinischen Entwicklung von Sofosbuvir plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Epclusa behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Epclusa engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Epclusa eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Epclusa in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

#### Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der In-vitro-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa + RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Epclusa erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Epclusa nicht untersucht. Bei Anwendung von Epclusa in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl)  $< 50 \text{ ml/min}$  (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren  
Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Epclusa wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Epclusa und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Epclusa mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Epclusa gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

#### Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis-B-Virus)

Zur Anwendung von Epclusa bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, kann die HCV-Clearance zur verstärkten HBV-Replikation führen. Die HBV-Werte sollten während der Behandlung mit Epclusa sowie während des Follow-ups nach Behandlungsende überwacht werden.

#### Zirrhose der CPT-Klasse C

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

#### Patienten nach Lebertransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epclusa bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurden nicht untersucht. Die Behandlung mit Epclusa in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation [1])**

Da Epclusa Sofosbuvir und Velpatasvir enthält, kann es während der Behandlung mit Epclusa zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

### Potentielle Auswirkungen von Epclusa auf andere Arzneimittel

Velpatasvir ist ein Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Tabelle 3 enthält Beispiele für Interaktionen mit empfindlichen Substraten von P-gp (Digoxin), BCRP (Rosuvastatin) und OATP (Pravastatin).

### Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Epclusa

Sofosbuvir und Velpatasvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. Velpatasvir ist ebenfalls ein Substrat des Wirkstofftransporters OATP1B. *In-vitro* wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von Velpatasvir durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet. Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sofosbuvir/Velpatasvir vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil oder Efavirenz), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Epclusa vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Epclusa wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen. Arzneimittel, die OATP, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Velpatasvir führen. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Epclusa, die durch P-gp, BCRP, OATP oder CYP450 vermittelt werden, sind nicht zu erwarten; Epclusa kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP-, OATP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

### Wechselwirkungen zwischen Epclusa und anderen Arzneimitteln

Tabelle 3 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, geometric least-squares mean] innerhalb [ $\leftrightarrow$ ], oberhalb [ $\uparrow$ ] oder unterhalb [ $\downarrow$ ] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien mit Sofosbuvir/Velpatasvir oder mit Velpatasvir und Sofosbuvir als Einzelwirkstoffe beobachtet

wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter Sofosbuvir/Velpatasvir auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen Epclusa und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>					
					Die Löslichkeit von Velpatasvir vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, die Konzentration von Velpatasvir verringern.
<i>Antazida</i>					
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Epclusa einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>					
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg- Einzeldosis) <sup>c</sup>	Sofosbuvir	↔	↔		H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Epclusa angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
Famotidin gleichzeitig mit Epclusa angewendet <sup>d</sup>	Velpatasvir	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Cimetidin <sup>e</sup> Nizatidin <sup>e</sup> Ranitidin <sup>e</sup>  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)					

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg- Einzeldosis) <sup>c</sup>  Famotidin 12 Stunden vor Epclusa angewendet <sup>d</sup>  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
	Velpatasvir	↔	↔		
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis im Nüchternzustand) <sup>c</sup>  Omeprazol gleichzeitig mit Epclusa angewendet <sup>d</sup>  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Sofosbuvir	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung als erforderlich angesehen wird, sollte Epclusa mit einer Mahlzeit und 4 Stunden vor dem Protonenpumpeninhibitor in Dosen angewendet werden, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind.
	Velpatasvir	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100-mg-Einzeldosis nach einer Mahlzeit) <sup>c</sup>  Omeprazol 4 Stunden nach Epclusa angewendet <sup>d</sup>  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Sofosbuvir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>					
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Wirkung auf die Amiodaron-, Velpatasvir- und Sofosbuvir-Konzentration ist nicht bekannt.				Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Epclusa wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir				Die gleichzeitige Anwendung von Epclusa und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) <sup>f</sup> / Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis)  (Hemmung des P-gp)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir				
	<i>Beobachtet:</i> Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>					

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Dabigatranetexilat  (Hemmung des P-gp)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir				Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Epclusa wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>					
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit den starken P-gp- und CYP-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Oxcarbazepin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und Velpatasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Epclusa führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>ANTIMYKOTIKA</b>					

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir				Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ketoconazol erforderlich.
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis) <sup>d</sup>	Auswirkungen auf die Ketoconazol-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ketoconazol				
(Hemmung von P-gp und CYP)  Itraconazol Voriconazol Posaconazol Isavuconazol	<i>Beobachtet:</i> Velpatasvir	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>					
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>d</sup>	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Rifampicin, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
(Induktion von P-gp und CYP)	<i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100-mg-Einzeldosis)	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin				
(Induktion von P-gp und CYP)	<i>Beobachtet:</i> Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Rifabutin Rifapentin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Rifabutin, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).  Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und Velpatasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Epclusa führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>					
Tenofoviridisoproxil- fumarat	Es wurde nachgewiesen, dass Epclusa die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp- Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C <sub>max</sub> ) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Epclusa und Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin als Teil diverser HIV-Regime um etwa 40-80 % höher.  Patienten, die gleichzeitig Tenofoviridisoproxilfumarat und Epclusa erhalten, sollten auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das Tenofoviridisoproxilfumarat enthält (siehe Abschnitt 4.4).				
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (600/200/300 mg/ einmal täglich)/Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d/</sup>	Efavirenz	↔	↔	↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Epclusa mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat ist eine Verringerung der Velpatasvir-Konzentration zu erwarten. Eine gleichzeitige Anwendung von Epclusa mit Efavirenz-haltigen Therapien wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 1,2 (1,1; 1,7)	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
Emtricitabin/ <b>Rilpivirin</b> / Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/25/300 mg/einmal täglich)/Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Rilpivirin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN</b>					
<b>Atazanavir</b> , geboostert durch Ritonavir (300/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilf umarat erforderlich.
	Ritonavir	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	
<b>Darunavir</b> , geboostert durch Ritonavir (800/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Darunavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertes) Darunavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilf umarat erforderlich.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	Velpatasvir	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
<b>Lopinavir</b> , geboostert durch Ritonavir (4x200/ 50 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Lopinavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, (durch Ritonavir geboostertes) Lopinavir oder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilf umarat erforderlich.
	Ritonavir	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	Velpatasvir	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN</b>					
<b>Raltegravir</b> (400 mg zweimal täglich) <sup>g</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa, Raltegravir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>Elvitegravir</b> /Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid- fumarat (150/150/200 mg/10 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitab in/Tenofovirafenamidfumarat erforderlich.
	Cobicistat	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	Tenofovirafene- namid	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	Velpatasvir	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil- fumarat (150/150/200/300 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Elvitegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitab in/Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Cobicistat	↔	↑ 1,2 (1,2; 1,3)	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Dolutegravir erforderlich.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>					
Johanniskraut  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir				Die Anwendung von Epclusa zusammen mit Johanniskraut, einem starken P-gp- und CYP-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>					
Rosuvastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Sofosbuvir				Eine gleichzeitige Anwendung von Epclusa und Rosuvastatin führt zu einer Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse einhergeht. Rosuvastatin kann in einer Dosis von maximal 10 mg zusammen mit Epclusa angewendet werden.
Rosuvastatin (10 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) <sup>d</sup>  (Hemmung des OATP1B und BCRP)	Beobachtet: Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir				

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Pravastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Sofosbuvir				Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Pravastatin erforderlich.
Pravastatin (40 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) <sup>d</sup>	Beobachtet: Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Hemmung des OATP1B)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
Andere Statine	Erwartung: ↑ Statine				Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Epclusa sollte eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen, sowie die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>					
Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	R-Methadon	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Methadon erforderlich.
	S-Methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>					

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90-%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↔		Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ciclosporin erforderlich.
	Sofosbuvir	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) <sup>f</sup> / Velpatasvir (100-mg- Einzeldosis) <sup>d</sup>	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis) <sup>f</sup> / Sofosbuvir (400-mg- Einzeldosis) <sup>d</sup>	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Tacrolimus erforderlich.
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Velpatasvir				

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Epclusa
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>					
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Norelgestromin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/Velpatasvir (100 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	
<p>a. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt = 1,00</p> <p>b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c. Angewendet als Epclusa.</p> <p>d. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143 %.</p> <p>e. Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.</p> <p>f. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125 %.</p> <p>g. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50-200 %.</p>					

## Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation [1])

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Sofosbuvir, Velpatasvir oder Epclusa bei Schwangeren vor.

### Sofosbuvir

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erreichten Bereiche der Sofosbuvir-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3).

### Velpatasvir

In tierexperimentellen Studien wurden Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen wird Epclusa während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sofosbuvir, Metabolite von Sofosbuvir oder Velpatasvir in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass Velpatasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Epclusa während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Epclusa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Sofosbuvir oder Velpatasvir auf die Fertilität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Epclusa und Ribavirin gilt die Fachinformation von Ribavirin mit detaillierten Empfehlungen zu Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation [1])**

Epclusa hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Überdosierung (Abschnitt 4.8 der Fachinformation [1])**

Die höchsten dokumentierten Dosen von Sofosbuvir und Velpatasvir waren eine Einzeldosis von 1.200 mg bzw. eine Einzeldosis von 500 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den

Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen/Expositionen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Epclusa. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit Epclusa umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Sofosbuvir, GS-331007, kann mittels Hämodialyse mit einem Extraktionsverhältnis von 53 % wirksam entfernt werden. Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer bedeutsamen Entfernung von Velpatasvir, da Velpatasvir in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden ist.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten für alle Patientengruppen. Darüber hinaus gehende Anforderungen für bestimmte Patientengruppen gibt es nicht [1].

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

**Derzeit liegt der European Assessment Reports (EPAR) für Epclusa® noch nicht vor.**

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Durch den CHMP sind die nachfolgend genannten Maßnahmen als bedeutsam im Zulassungsverfahren klassifiziert und empfohlen worden. Diese spiegeln sich im aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) wider und sind im EPAR zur Veröffentlichung vorgesehen. Tabelle 3-20 enthält Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen durch Gilead Sciences.

### Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken P-Glykoprotein (Pgp)-Induktoren
	Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4-Induktoren
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Protonenpumpenhemmern (PPI)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin
<b>Fehlende Informationen</b>	Sicherheit bei Kindern
	Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern
	Sicherheit bei Patienten mit Hepatitis-C-Virus (HCV)/humaner Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion
	Sicherheit bei Patienten mit HCV/ Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion
	Sicherheit bei Patienten nach Transplantation
	Sicherheit bei HCV-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz
	Resistenzentwicklung

### Tabelle der laufenden und geplanten Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Tabelle 3-21: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Kategorie 3 (Interventionelle Studien)</b>				
GS-US-342-1143 Einarmige Open-Label-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik, Sicherheit, antiviralen Aktivität und Schmackhaftigkeit von SOF/VEL bei Kinder im Alter von 3 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1-6	Beurteilung der Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) bei Jugendlichen und Kindern	Sicherheit von SOF/VEL bei Kindern	Geplant	Abschlussbericht Oktober 2020
GS-US-342-1202 (ASTRAL-5) Open-Label-Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir/GS-5816 Kombinationspräparat über 12 Wochen bei Patienten mit chronischem Hepatitis C-Virus (HCV) und humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-1-Koinfektion	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL bei Patienten mit chronischem HCV und die mit HIV-1 koinfiziert sind	Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion  Arzneimittelwechselwirkung zwischen SOF/VEL und TDF	Begonnen	Abschlussbericht Juni 2017
GS-US-334-0154 Open-Label-Studie der Phase 2b mit 200 mg oder 400 mg Sofosbuvir + RBV über 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 oder 3 und Niereninsuffizienz	Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik der Behandlung mit SOF+Ribavirin (RBV) über 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Begonnen	Abschlussbericht Juli 2017

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
	Infektion Genotyp 1 oder 3 und schwerer Nierenfunktionsstörung			
<b>Kategorie 3 (Nicht interventionelle Studien)</b>				
GS-US-248-0123 Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von Patienten, die keine nachhaltige virologische Antwort in Gilead gesponsorten Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, erhalten haben.	Beurteilung der HCV Virussequenzen und Langlebigkeit oder Entwicklung therapiebedingter viraler Mutationen bei Patienten, die nach Behandlung mit einem, ein orales antivirales Gilead-Präparat enthaltenden Behandlungsregime im Rahmen einer früheren von Gilead gesponsorten Hepatitis-C-Studie keine nachhaltige virologische Antwort erhalten haben	Resistenzentwicklung	Begonnen	Abschlussbericht Juli 2020
GS-US-334-1113 Langzeit-Nachbeobachtungsstudie bei pädiatrischen Patienten, die eine Behandlung in Gilead gesponsorten chronischen Hepatitis-C-Studien erhalten haben.	Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit bei Jugendlichen und Kindern, die SOF/VEL in der Studie GS-US-342-1143 erhalten haben	Beurteilung des viralen Rückfalls	Geplant	Noch unbestimmt
<b>Kategorie 3 (Nichtklinische Studien)</b>				
Studien zur Beurteilung des Potentials von Wechselwirkungen durch Transporter und Enzyme und pharmakodynamischer Effekte	Beurteilung des Potentials pharmakokinetischer Interaktion durch Transporter- oder Enzyminhibition	Schwere Bradykardie und Herzblock bei der Anwendung von SOF mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation	Geplant	Noch unbestimmt

## Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu SOF/VEL nach der Zulassung geplant.

## Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Tabelle 3-22: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron	Die Fachinformation (Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8) enthält Angaben über Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock, die bei der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit einem anderen direkt wirkenden antiviralen Mittel (DAA) und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme anderer Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet wurden, Angaben darüber, dass Amiodaron nur bei mit SOF/VEL behandelten Patienten angewendet werden sollte, wenn andere alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen und dass Patienten, die Amiodaron zusammen mit SOF/VEL einnehmen müssen, engmaschig überwacht werden sollten.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken P-gp-Induktoren	Die Fachinformation (Abschnitte 4.3 und 4.5) enthält die Angabe, dass starke P-gp-Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) nicht zusammen mit SOF/VEL angewendet werden sollten aufgrund des Potentials einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von SOF oder VEL, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert werden kann und dass die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOV/VEL nicht empfohlen wird. Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass die Anwendung mittelstarker P-gp-Induktoren (z. B. Oxcarbazepin, Modafinil) zusammen mit SOF/VEL nicht empfohlen wird, da diese zu einer verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir oder Velpatasvir führen können, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert wird.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4-Induktoren	Die Fachinformation (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5) enthält die Angabe, dass mittelstarke CYP Induktoren (z. B. Efavirenz, Oxcarbazepin, Modafinil) nicht zur gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL empfohlen werden und starke CYP Induktoren (z. B. Rifampicin) kontraindiziert sind aufgrund des Potentials einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von SOF oder VEL, was einen Verlust der Wirksamkeit oder verringerte therapeutische Wirksamkeit von SOF/VEL nach sich ziehen kann.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Protonenpumpenhemmern	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Angaben über die maximale Dosis von Protonenpumpenhemmern (PPI) und Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung von PPI mit SOF/VEL während/nach einer Mahlzeit, da die gleichzeitige Anwendung mit einem PPI über der empfohlenen Dosis von SOF/VEL im Nüchternzustand das Potential einer	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Verringerung der VEL Plasmakonzentration hat, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert werden kann.	
Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält die Angabe, dass bei gleichzeitiger Anwendung mit TDF, SOF/VEL die Tenofovirkonzentration erhöht und dass Patienten, die gleichzeitig TDF und SOF/VEL erhalten, auf mit TDF assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden sollten.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält die Angabe, dass die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Rosuvastatin die Konzentration von Rosuvastatin erhöhen kann, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse einhergeht und dass Rosuvastatin zusammen mit SOF/VEL in einer Dosis von maximal 10 mg angewendet werden sollte.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält die Angabe, dass bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und Digoxin, die Konzentration von Digoxin erhöht werden kann und dass Vorsicht geboten ist und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin bei gleichzeitiger Anwendung mit SOF/VEL empfohlen wird.	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheit bei Kindern	Die Fachinformation enthält die Angaben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL bei pädiatrischen Patienten bisher noch nicht erwiesen ist und dass die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren nicht empfohlen wird (Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8) und dass die PK von SOF, GS-331007 und VEL bisher bei Kindern nicht untersucht wurde (Abschnitt 5.2).	Keine
Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern	Die Fachinformation (Abschnitt 4.6) enthält die Angaben, dass keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>der Anwendung von SOF/VEL bei Schwangeren vorliegen, dass tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität oder fötale Entwicklung ergaben und dass aus Vorsichtsgründen SOF/VEL während der Schwangerschaft vermieden werden sollte. Die Fachinformation gibt auch an, dass es nicht bekannt ist, ob Sofosbuvir, seine Metaboliten oder Velpatasvir in die Muttermilch übergehen, dass zur Verfügung stehende pharmakokinetische Daten von Tieren zeigten, dass Velpatasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen und dass ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann. Daher sollte SOF/VEL während der Stillzeit nicht angewendet werden.</p>	
Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält Warnhinweise zur gleichzeitigen Anwendung von SOF/VEL und Efavirenz. Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Warnhinweise und Angaben zur gleichzeitigen Anwendung von SOF/VEL und vielen gängigen HIV-Arzneimitteln.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen.	Keine
Sicherheit bei Patienten nach Lebertransplantation	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Die Fachinformation enthält die Angabe, dass keine Dosisanpassung von SOF/VEL bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig ist (Abschnitt 4.2) und dass die Anwendung von SOF/VEL bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) nicht empfohlen wird (Abschnitt 4.4).	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Resistenzentwicklung	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung werden als nicht notwendig erachtet.	Keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation Epclusa® und dem Risk-Management-Plan entnommen [1, 2] entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

[1] Gilead. Fachinformation EPCLUSA® 400 mg/100 mg Filmtabletten, Stand: Juli 2016.

[2] Gilead. Epclusa® Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination Risk Management Plan for the EU Version 0.2, Stand: April 2016.

