

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3A

Chronische Hepatitis C

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

Stand: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	89
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	112
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Elbasvir in Kombination mit Grazoprevir zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 bei Erwachsenen.....	10
Tabelle 3-2: Verteilung der HCV-Genotypen für Deutschland nach Hüppe et al. (2008).....	29
Tabelle 3-3: Erstdiagnosen pro 100.00 Einwohner und Anzahl der Erstdiagnosen, Deutschland, 2004 bis 2015	31
Tabelle 3-4: Divergierende Szenarien zur Inzidenzentwicklung der CHC in Deutschland bis ins Jahr 2021	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Genotyp-1a-HCV-Infektion mit einer Viruslast von > 800.000 IE/ml.....	39
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
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)	78
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	81
Tabelle 3-16: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	113

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verlauf der Bildung der Leberzirrhose und Progression ohne Therapie	21
Abbildung 3-2: Übermittelte HCV Erstdiagnosen in Deutschland 2001 bis 2015 (Quelle: RKI).....	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Ag	Antigen
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CrCL	Creatinin Clearance
CYP	Cytochrom P 450
DAA	Direkt-wirkende antivirale Substanzen (Direct Acting Antiviral Agent)
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir
ELPA	European Liver Patients Association
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-BA-VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate ([estimated] Glomerular Filtration Rate)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
GT	Genotyp
HBsAg	HBV-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis B-Virus

Abkürzung	Bedeutung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
IVDU	Intravenös Drogenabhängiger (Intra-Venous Drug-User)
KI	Konfidenzintervall
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
NS5A	Nicht-Strukturprotein 5A (Non-Structural Protein 5A)
OATP1B	Organisches Anionen-Transportpolypeptid 1B (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B)
OMV/PTV/r + DSV	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir
Peg-IFN	Pegyliertes Interferon (Peginterferon)
RAV	Resistenz-assoziierte Variante (Resistance-Associated Variant)
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
u. a.	Unter anderem
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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.

Die Fixkombination aus Elbasvir und Grazoprevir (EBR/GZR) (Zepatier[®]) wird gemäß Fachinformation zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (1). Insbesondere sollen der Abschnitt 4.2, die darin enthaltene Tabelle 1, sowie die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation berücksichtigt werden. Das vorliegende Dossier stellt zum Beleg des Zusatznutzens folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) im Vergleich zu Elbasvir/Grazoprevir vor:

Genotyp 1

Die Fachinformation von Zepatier sieht eine Unterscheidung der Patienten mit Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 nach dem Subgenotyp, also Genotyp 1a bzw. Genotyp 1b, vor. Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und Genotyp 1b werden in der Regel 12 Wochen mit Zepatier behandelt. Eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern.

Für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ist eine Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) gemäß den Vorgaben der Fachinformation als zVT anzusehen (2). Dies umschließt die folgenden zwei in diesem Dossier dargestellten Patientenpopulationen:

- 1) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a
- 2) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Die Wahl der zVT umschließt Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose (mit und ohne Leberzirrhose) und Behandlungsstatus (sowohl therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten).

- 1) Zusätzlich wird die Kombination aus **Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (OMV/PTV/r + DSV)** als zVT für die folgende Population dargestellt. Bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden.

Der G-BA sieht Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir ausschließlich für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 **ohne** Zirrhose als zVT an (3). Da die Fachinformation von Zepatier keine Unterscheidung nach Zirrhosestatus vorsieht, erfolgt eine Unterteilung nach Patienten mit oder ohne Zirrhose erst im Rahmen der Subgruppenanalysen.

Zusätzlich wird eine Kombination aus **Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin** für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 als zVT dargestellt. Dies umschließt die folgenden zwei in diesem Dossier dargestellten Patientenpopulationen:

- 1) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a
- 2) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Genotyp 4

Die Fachinformation von Zepatier sieht eine Unterscheidung der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 nach Ausgangsviruslast vor:

- 1) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4
- 2) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml: Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden.

Für beide oben genannten Patientenpopulationen ist eine Therapie mit **Ledipasvir/Sofosbuvir** gemäß den Vorgaben der Fachinformation als zVT anzusehen (2).

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung

Für Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4 und einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) der Schweregrade 4 oder 5 (CKD 4-5) wird Best Supportive Care (BSC) als zVT dargestellt.

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).

Am 09. Oktober 2015 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-99) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) insbesondere zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die folgenden zVTs bestimmt (siehe Tabelle 3-1) (3):

Tabelle 3-1: Die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Elbasvir in Kombination mit Grazoprevir zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 bei Erwachsenen

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Genotyp 1	Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten 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).
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 (ggf. plus Ribavirin).

Die Fachinformation von Zepatier sieht keine Unterscheidung nach Behandlungsstatus und Zirrhosestatus vor. Dagegen ist eine Unterscheidung nach Subgenotyp (Genotyp 1a und Genotyp 1b) vorgesehen. Zusätzlich sollte bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml sollte ebenfalls eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden.

Trotz dieser abweichenden Definition der Patientenpopulationen folgt MSD den vom G-BA festgelegten zVTs.

Zusätzlich werden für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4-5 Daten im Vergleich zu Best Supportive Care vorgelegt. Der G-BA hatte im Beratungsgespräch dieser Population keine zVT zugeordnet. Dieses Vorgehen wird im folgenden Abschnitt detailliert begründet.

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.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT, mit Ausnahme der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und Patienten mit CKD der Stadien 4 oder 5.

Genotyp 1

Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zVTs wird in diesem Dossier die Kombination aus Sofosbuvir (SOF) mit Peginterferon (Peg-IFN) und Ribavirin (RBV) als zVT betrachtet.

Begründung der Wahl der zVT

Im Beratungsgespräch zu Elbasvir/Grazoprevir zur Behandlung der CHC gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung am 03.02.2014 vertrat der G-BA die folgende Position: In der Nutzenbewertung sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien vs. der zVT gegenüber einarmigen Studien zu berücksichtigen. Der G-BA wies MSD ausdrücklich darauf hin, dass direkt vergleichende Studien von Elbasvir/Grazoprevir möglich seien, da mit Sofosbuvir ein neues Therapieregime zugelassen sei (4).

Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin erfüllt alle Kriterien einer zVT gemäß 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA (G-BA-VerfO):

- Sofosbuvir ist grundsätzlich zur Behandlung der CHC zugelassen.
- Eine nicht-medikamentöse Behandlung der CHC kommt nicht in Frage.
- In der Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) von April 2014, also der Leitlinie, die unmittelbar nach der Frühberatung zu Elbasvir/Grazoprevir veröffentlicht wurde, wurde als **Option 1** für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin empfohlen (5). Somit entsprach die Studie PN 77 den damals aktuellen Empfehlungen der Leitlinie.
- Der G-BA stellte im Rahmen der Nutzenbewertung von Sofosbuvir einen Zusatznutzen fest (6). Der G-BA-Beschluss nach § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) für Sofosbuvir lag am 17.07.2014 vor und stellte jeweils einen geringen Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin für die Population 1 (therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1) sowie die Population 2 (therapienaive Patienten mit Zirrhose mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1) fest.

MSD initiierte basierend auf den Diskussionen im G-BA-Beratungsgespräch eine randomisierte, verblindete und kontrollierte Vergleichsstudie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir gegenüber Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin untersuchte (C-EDGE H2H, PN077, NCT02358044). Der bei der Initiierung der Studie gewählte Komparator war der zum damaligen Zeitpunkt einzig mögliche,

zugelassene Vertreter der neuen Direct Acting Antiviral Agents (DAAs) und entsprach den Empfehlungen der Fachgesellschaften (5). MSD erläuterte während des zweiten Beratungsgesprächs im Oktober 2015, dass direkt vergleichende Evidenz gegenüber den vom G-BA festgelegten zVTs Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir aufgrund fehlender Planbarkeit nicht vorliegen kann (3). Ausschlaggebend hierfür ist die Tatsache, dass die zVTs erst seit kurzem in Deutschland zugelassen bzw. verfügbar sind und diese daher vor dem Hintergrund einer zeitlich realistischen Datengenerierung nicht für direkte Vergleichsstudien berücksichtigt werden konnten. Seitens MSD wurde darauf hingewiesen, dass unmittelbar nach dem G-BA-Frühberatungsgespräch zu Elbasvir/Grazoprevir im Februar 2014 (3) eine direkt vergleichende Studie initiiert wurde, die Elbasvir/Grazoprevir gegen die damals einzig verfügbare neue DAA-basierte Therapie Sofosbuvir verglich. Hierbei wurde bewusst das 12-wöchige Therapieregime Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin gewählt. Zum einen konnte so sichergestellt werden, dass die Ergebnisse der Studie in die hier vorgelegte Nutzenbewertung von Elbasvir/Grazoprevir einfließen können. Zum anderen wurde gewährleistet, dass die beiden direkt verglichenen Regime laut Fachinformation die gleiche Therapiedauer aufweisen, wodurch die Vergleichbarkeit auch in diesem Punkt sichergestellt ist.

Zusammenfassung

MSD benennt zusätzlich Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin als zVT für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 um somit die bestverfügbare direkt vergleichende Evidenz in der vorgelegten Nutzenbewertung darzustellen.

MSD legt, wie vom G-BA festgelegt, einen Vergleich von Elbasvir/Grazoprevir gegen Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir vor. Da diese beiden Therapieoptionen erst seit kurzer Zeit kommerziell zur Verfügung stehen, ist es aufgrund fehlender Planbarkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, Ergebnisse von Studien darzustellen, die Elbasvir/Grazoprevir direkt mit den vom G-BA festgelegten zVTs vergleichen. Deshalb ist gegenüber den vom G-BA festgelegten zVTs lediglich ein unadjustierter indirekter Vergleich unter Verwendung historischer Kontrollen möglich.

MSD wird zusätzlich – neben der vom G-BA festgelegten zVT – **die bestverfügbare Evidenz, nämlich eine direkt vergleichende Studie gegenüber Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin** mit mehr als 250 Patienten vorlegen. Die Studie C-EDGE H2H ist eine qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte Studie mit einer hohen Ergebnissicherheit. Der gewählte Komparator ist zur Behandlung der CHC zugelassen, wurde zum Zeitpunkt der Initiierung der Studie von den Leitlinien empfohlen und der G-BA stellte im Jahr 2014 einen Zusatznutzen für diese Therapie in der relevanten Patientenpopulation fest.

Patienten mit HCV-Infektion und chronischer Nierenerkrankung

Für die aktuell verfügbaren Therapien zur Behandlung der CHC, einschließlich der kürzlich zugelassenen „all oral“-Therapien, ist die Wirksamkeit und Sicherheit durch die Zulassung belegt und in der jeweiligen Fachinformation abgebildet. Kein zugelassenes DAA hat jedoch

die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit CHC und zusätzlicher chronischer Nierenerkrankung belegt. Bedingt durch die komplexe Pathophysiologie der chronischen Nierenerkrankung (CKD) bestehen insbesondere für CHC- Patienten mit einer CKD der Stadien 4-5 für die Anwendung von Therapien zur Behandlung der CHC aber Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sowie unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einzelnen Medikamenten. Dadurch bedingt ist das therapeutische Spektrum zur Behandlung einer CHC für diese Patientengruppe deutlich eingeschränkt (siehe Ausführungen unter Punkt „Begründung der Wahl der zVT“).

Elbasvir/Grazoprevir stellt für Patienten mit einer CHC und CKD, einschließlich der Stadien 4-5, eine gut untersuchte und überzeugende Therapieoption auf Heilung dar. MSD SHARP & DOHME, im Folgenden als MSD bezeichnet, legt in diesem Dossier die zulassungsrelevante Studie C-SURFER mit Elbasvir/Grazoprevir vor, in der ausschließlich Patienten mit HCV-Infektion mit einer chronischen Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 behandelt wurden. Die Studie C-Surfer ist eine qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte Studie mit einer hohen Ergebnissicherheit. Neben hohen virologischen Heilungsraten und umfassenden Daten zur Sicherheit sprechen folgende Punkte für eine Therapie der HCV-Infektion bei CKD-Patienten der Stadien 4 oder 5 mit Elbasvir/Grazoprevir: Weniger als 1 % der oralen Dosis von Elbasvir/Grazoprevir wird über die Niere ausgeschieden. Sowohl Elbasvir als auch Grazoprevir werden aufgrund ihrer starken Proteinbindung nicht durch Dialyse entfernt. Klinisch relevante Unterschiede der Area Under the Curve (AUC) waren für beide Substanzen bei Patienten mit oder ohne schwere Nierenerkrankungen nicht zu beobachten (7, 8). Dosisanpassungen sind nicht nötig, auch nicht bei Hämodialyse-Patienten (1).

Die chronische Nierenerkrankung

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) liegt nach internationaler Definition der KDIGO (Initiative Kidney Disease: Improving Global Outcomes) dann vor, wenn Zeichen eines Nierenschadens, also pathologische Veränderungen im Serum und/oder Urin oder auffällige Befunde in der Bildgebung und/oder Histologie länger als drei Monate bestehen, unabhängig von der Einschränkung der Nierenfunktion (zum Beispiel CKD-Stadien 1–2) (9). Das zweite wesentliche Kriterium für die CKD ist eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für länger als drei Monate (CKD-Stadien 3–5). Eine eingeschränkte Nierenfunktion, beziehungsweise die Albuminurie sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Abhängig von der GFR wird die CKD in 5 Stadien unterteilt. Bei den Stadien 4 und 5 handelt es sich um schwerst betroffene Patienten mit den geringsten Filtrationsraten: CDK-Stadium 4 entspricht einer Filtrationsrate von $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und CKD-Stadium 5 einer Filtrationsrate $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (chronisches Nierenversagen). Dabei ist zu beachten, dass die gängigen Labormethoden die glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit Lebererkrankungen meist überschätzen und damit auch die Schwere bzw. die Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung unterschätzen.

Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) macht deutlich, dass eine HCV-Infektion sowohl bei

Patienten mit normaler Nierenfunktion als auch bei niereninsuffizienten Patienten eine Indikation zur Behandlung darstellt (10). Weiterhin wird dort ausgeführt, dass Lebererkrankungen überproportional häufig mit Nierenfunktionsstörungen assoziiert sind. Als Folge der unbehandelten HCV-Infektion können neben anderen extrahepatischen Manifestationen auch glomeruläre Nephritiden, z.B. die glomeruläre Nephritis, auftreten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen. Konkreter empfehlen andere HCV Leitlinien nun auch Zepatier als Alternative zur Behandlung von Patienten mit CHC und schweren Nierenerkrankungen (11-13).

Begründung der Wahl der zVT

MSD stellt BSC als zVT für Patienten mit HCV-Infektion mit schwerer, chronischer Nierenfunktionsstörung (CKD 4-5) dar. Der gewählte Komparator erfüllt die Kriterien des G-BA zur Ermittlung der zVT, die in der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V festgelegt worden sind:

Aktuelle Therapien, die Sofosbuvir enthalten, einschließlich der kürzlich zugelassenen „all oral“-Therapien sind für die Behandlung der CHC bei Patienten mit CKD-Stadium 4-5 nicht geeignet, da der Metabolit von Sofosbuvir über die Nieren ausgeschieden wird. Laut der Fachinformation von Sovaldi[®] wurde für diese Patientenpopulation weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sofosbuvir bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Simeprevir, Daclatasvir und die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und ggf. Dasabuvir werden hepatisch metabolisiert und können bei Nierenfunktionsstörungen eingesetzt werden. Jedoch müssen diese DAAs entweder mit Sofosbuvir, oder mit Peginterferon bzw. Ribavirin kombiniert werden. Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD) mit CKD Stadium 5 ist grundsätzlich Vorsicht geboten. Bei mäßiger Beeinträchtigung wird eine Dosisanpassung von Peginterferon und Ribavirin empfohlen (14). Zusätzlich muss das Risiko einer hämolytischen Anämie durch die Gabe von Ribavirin abgewogen werden. Daneben bestand lange eine Kontraindikation für die Gabe von Ribavirin bei CKD-Patienten. Somit waren Ribavirin-haltige Therapien ebenso kontraindiziert. Dies bildete lange auch die Fachinformation von Rebetol ab. Erst im Rahmen einer „Label Harmonization“ durch die europäische Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) wurde die Kontraindikation im Oktober 2015 in der Fachinformation gestrichen. Den oben genannten Einschränkungen folgend ist Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir die einzige Therapiealternative für einen Teil der CKD-Patienten: die Subgruppe der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b mit oder ohne Zirrhose wird mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir sowohl ohne Ribavirin als auch ohne Sofosbuvir behandelt. Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (CrCl: 60 – 89 ml/min), mittelschwerer (CrCl: 30 – 59 ml/min) und schwerer (CrCl: 15 – 29 ml/min) Nierenfunktionsstörung untersucht. Daten für Patienten mit CKD Stadium 5 fehlen. Mit der RUBY-1 Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1 Infektion mit den CKD-Stadien 4 und 5, inklusive Hämodialyse, untersucht. Es handelt sich dabei um eine 20 Patienten umfassende

randomisierte Studie die OMV + PTV/r + DSV mit oder ohne RBV als Vergleichsintervention in einem offenen Design vergleicht. Zu keinem DAA wurden bisher direkt vergleichende Studien zu einem anderen HCV-Therapieregime zur Wirksamkeit und Sicherheit bei CKD-Patienten durchgeführt und der Zulassungsbehörde vorgelegt. Die Studie C-SURFER berichtet somit erstmals direkt vergleichende Daten einer DAA-Kombination zur Sicherheit und Wirksamkeit von EBR/GZR gegenüber BSC, die auch den Zulassungsbehörden zur Beurteilung vorgelegt worden sind.

- Die chronische HCV-Infektion stellt an sich schon eine Behandlungsindikation dar. Eine **nicht-medikamentöse** Behandlung der CHC kommt nicht in Frage.
- G-BA-Beschlüsse: Der G-BA hat bisher keine Beschlüsse zu Patienten mit CHC und CKD 4-5 verfasst.
- Die **EASL-Leitlinie** 2015 empfahl für hämodialysepflichtige Patienten eine interferonfreie Therapie die, wenn möglich, auch ohne Ribavirin auskommt. Simeprevir, Daclatasvir und die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir /Ritonavir und ggf. Dasabuvir werden hepatisch metabolisiert und können bei Nierenerkrankungen eingesetzt werden. Jedoch müssen diese DAAs entweder mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon bzw. Ribavirin kombiniert werden. Eine Gabe von Sofosbuvir wird für Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder mit ESRD nicht empfohlen, da ein Metabolit über die Niere ausgeschieden wird. Bei ESRD-Patienten wird eine Dosisanpassung von Peginterferon und Ribavirin empfohlen (14), da die AUC von Peginterferon bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ um 90 % erhöht ist und die Ribavirin-AUC bei einer CrCl von 30-60 ml/min/1,73m² um das Zweifache bzw. bei einer CrCl $< 30 \text{ ml/min}^2$ um das Dreifache ansteigt. Zusätzlich muss das Risiko einer hämolytischen Anämie durch die Gabe von Ribavirin abgewogen werden. Darüber hinaus warnt die EASL-Leitlinie 2015, die neuen HCV-DAAs nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung anzuwenden (15). In der aktuellen **Leitlinie der EASL von 2016** wird vor einem Einsatz von Sofosbuvir bei Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ gewarnt, da keine Empfehlungen zur Dosisanpassung vorliegen (16). Aktuelle Therapien, einschließlich der zugelassenen „all oral“-Therapien (Ledipasvir/Sofosbuvir) sind für die Behandlung der CHC bei Patienten mit CKD-Stadium 4-5 nicht geeignet und werden somit auch nicht von den Leitlinien empfohlen. Einzig die Kombinationstherapien Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (+ Dasabuvir) wird von der EASL als Therapieoption für CKD-Patienten mit Genotyp 1 Infektion empfohlen, sowie bei sehr dringlichen Fällen Sofosbuvir/Velpatasvir bei CKD-Patienten mit Genotyp 2 Infektion (16). Die Empfehlung der Kombinationstherapie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (+ Dasabuvir) beruht auf der insgesamt 20 Patienten umfassenden RUBY-1 Studie (17) weshalb diese Studie mit einem sehr geringen Evidenzgrad nicht durch die systematischen Literaturrecherche für dieses Dossier identifiziert werden kann. In der aktuellen Leitlinie empfiehlt die EASL zur Behandlung von CKD-Patienten vom Genotyp 1 und 4 zusätzlich zur oben genannten Kombinationstherapie die Gabe von Elbasvir/Grazoprevir (16). Die EASL

kommt zum Schluss, dass die Studie C-SURFER die Wirksamkeit und Sicherheit von Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bestätigt.

Für die Gruppe der Patienten mit schweren, chronischen Nierenfunktionsstörungen ist BSC eine angemessene zVT gemäß 5. Kapitel, § 6 G-BA-VerfO. BSC ist als zVT zu berücksichtigen, da keine Studie identifiziert werden kann, in der verfügbare HCV-Therapien für Patienten mit schweren, chronischen Nierenfunktionsstörungen (CKD 4-5, einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten) direkt vergleichend untersucht worden sind.

Somit stellt MSD der Kombination aus Elbasvir/Grazoprevir BSC als zVT für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 gegenüber.

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.

Grundlage ist die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 09. Oktober 2015 (3).

Zusätzlich zur systematischen Leitlinien- und Evidenzrecherche, die der G-BA im Rahmen der Beratung zur zVT durchgeführt hat, erfolgte eine orientierende Recherche hinsichtlich der publizierten Leitlinien sowie der Beschlüsse des G-BA zur Frühen Nutzenbewertung weiterer HCV-Medikamente. Der Zulassungsstatus wurde anhand der Fachinformationen auf der Internetseite Fachinfo-Service (www.fachinfo.de) ermittelt.

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. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
2. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-099. Grazoprevir/Elbasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Datum des Gesprächs: 09.10.2015.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-121/2013-B-122. Datum des Gesprächs: 03.02.2014.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2014. URL: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=I>. Zugriff am: 02.11.2016.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Sofosbuvir. 17.07.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_BAnz.pdf. Zugriff am 02.11.2016.
7. Merck & Co. Zepatier® Prescribing Information USA. Stand: Januar 2016.
8. Yeh WW, Caro L, Guo Z, Feng H-P, Davis H, Kozisek M, et al. Pharmacokinetics of Co-Administered HCV Protease Inhibitor Grazoprevir (MK-5172) and NS5A Inhibitor Elbasvir (MK-8742) in Volunteers With End-Stage Renal Disease on Hemodialysis or Severe Renal Impairment Not on Hemodialysis (Poster). 2014. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Zugriff am 02.11.2016.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Zugriff am: 02.11.2016. 2013.
10. 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. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2010;48:289–351.
11. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <http://hcvguidelines.org>.
12. Omata M, Kanda T, Wei L, Yu ML, Chuang WL, Ibrahim A, et al. APASL consensus statements and recommendation on treatment of hepatitis C. *Hepatology international.* 2016.
13. Société Française d'Hépatologie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2016. Zugriff am: 02.11.2016. URL: <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recoavril2016.pdf>.
14. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol.* 2015;7(2):213-25.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology.* 2015;63(1):199-236.
16. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Zugriff am 02.11.2016.
17. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-acting Antiviral Combination for Patients with HCV Genotype 1 Infection and

Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. Gastroenterology
2016;150:1590–1598. 2016;doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078

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 chronische Hepatitis C (CHC) ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) verursacht wird. Das HCV ist ein weltweit verbreitetes, einsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Es sind mindestens 6 genetische Varianten bekannt, sogenannte Genotypen (1).

Infektionswege

Es gibt drei signifikante HCV-Risikofaktoren: Personen mit Bluttransfusionen vor 1992, intravenöser Drogengebrauch und Personen mit Migrationshintergrund aus Hochprävalenzländern (2). Die Übertragung der Hepatitis C-Viren erfolgt parenteral über **Blut und Blutprodukte** sowie durch Nadelstichverletzungen und sonstige Mikrobiotübertragungen unter nicht sterilen Bedingungen (Drogenabusus (i.v. und nasal), Tätowierung, Piercings, Akupunktur). Hohe Antikörperprävalenzen finden sich bei Personen, die vor 1992 polytransfundiert wurden oder vor Ende der 1980er Jahre Plasmaderivate erhielten. Eine sexuelle oder perinatale Übertragung ist dagegen eher selten (< 5 %).

Erwartungsgemäß finden sich überdurchschnittlich hohe HCV-Infektionsraten bei Personen mit aktueller oder vergangener **Drogenabhängigkeit**. Die meisten Studien in dieser Population wurden in den neunziger Jahren und werden bis in die aktuelle Zeit durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten hohe Neuinfektionsraten und sehr hohe HCV-Prävalenzen von 50 bis 80 % bei den untersuchten Personen (3-6). Dies wird auch im Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) bestätigt (7, 8).

Die Infektionswege von mehr als 8.000 Patienten mit **Migrationshintergrund** wurden in einer Studie zum HCV-Status dokumentiert (9). Am häufigsten hatten sich Betroffene über intravenösen Drogengebrauch mit HCV infiziert (42 %), gefolgt von Bluttransfusionen (21 %), Tattoos/Piercings (8 %), medizinischen Eingriffen (3 %), Sexualkontakten (1 %) und Dialyse (0,4 %). Bei einem Viertel der Patienten war der Transmissionsweg unbekannt. Bei 679 Patienten konnte ein gesicherter Infektionsweg dokumentiert werden. Interessanterweise berichteten 68 % dieser Patienten, dass sie sich nach ihrer Immigration in Deutschland infiziert hatten, davon 60 % durch intravenösen Drogengebrauch und 15 % über Bluttransfusionen.

Der natürliche Verlauf der HCV-Infektion

Die HCV-Infektion wird in zwei Phasen eingeteilt: die akute Infektionsphase (bis 6 Monate nach Infektion) und die chronische Phase (mehr als 6 Monate fortbestehende Infektion). Nach der Infektion entwickeln etwa 25 % der Infizierten eine **akute**, jedoch meist milde Hepatitis mit nur mäßig erhöhten Transaminasenwerten. Sichtbare äußere Zeichen, wie z. B. Gelbfärbung bleiben meist aus. Fulminante Verläufe der akuten Infektion sind eher selten. Typisch sind auch fluktuierende Transaminasenerhöhungen. Somit verläuft bei 75 % der Betroffenen die Infektion ohne auffällige klinische Symptomatik oder geht mit unspezifischen, z. B. grippeähnlichen Symptomen, einher. Bei 10 bis 50 % der Patienten mit HCV-Infektion wird das Virus innerhalb der akuten Phase auch ohne Therapie eliminiert, allerdings schwanken hier die Angaben der Literaturquellen zur Eliminationsrate deutlich (10-12).

Bei 50 bis 85 % der Betroffenen geht die Infektion in die **chronische Form (CHC)** über, die ebenfalls klinisch häufig uncharakteristisch und mild verläuft. Gekennzeichnet ist die CHC durch unspezifische Infektionssymptome wie Müdigkeit, Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z.T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden. Unglücklicherweise bleibt auch die CHC meist über längeren Zeitraum symptomarm und es besteht nur eine geringe Chance auf die Entdeckung der Erkrankung. Bei 2 bis 35 % der chronisch Infizierten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose. Patienten mit HCV-induzierter Zirrhose haben ein hohes Risiko, ein Leberzellkarzinom (hepatozelluläres Karzinom, HCC) zu entwickeln (jährliche Rate 2 bis 5 %) (13). Zusätzlich beeinträchtigen nicht-leber-assoziierte Folgen der dauerhaften Infektion und der Leberfunktionseinschränkung, die sogenannten extrahepatischen Manifestationen, das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Betroffenen.

Eine Einschätzung der Inzidenz der chronischen HCV-Infektion gelingt nur näherungsweise, da die akute Phase der Infektion für die Betroffenen meist unbemerkt verläuft und in diesem Stadium nur selten diagnostiziert oder dokumentiert wird. Aufgrund des inapparenten Verlaufs der Frühphase der chronischen HCV-Infektion ist davon auszugehen, dass die wenigsten Betroffenen von ihrer Infektion wissen oder die Ursache ihrer Infektion kennen. Selbst das Screening der Leber-assoziierten Laborwerte wie z. B. Transaminasen kann diese Lücke nicht vollständig schließen. Es ist bekannt, dass etwa 40 % der Patienten mit HCV-Infektion keine pathologisch erhöhten Laborwerte zeigen. Das Vorhandensein einer der drei signifikanten HCV-Risikofaktoren (vergleiche Infektionswege: Bluttransfusionen vor 1992, intravenöser Drogengebrauch und Migrationshintergrund) oder erhöhter Alanin-Aminotransferase [ALT]-Werte ermöglichte die Diagnose von 83 % der unerkannten HCV-RNA-positiven Fällen durch Screening von nur 26 % der Bevölkerung (2).

Die chronische Hepatitis C

Eine chronische HCV-Infektion ist **definitionsgemäß** dann anzunehmen, wenn sich in einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten nach vermuteter Erstinfektion HCV-RNA im Blut der Patienten nachweisen lässt. In diesem Fall ist eine Spontanheilung der Erkrankung sehr unwahrscheinlich.

Eine Besonderheit der HCV-Infektion ist somit ihre meist **asymptomatische** Erstmanifestation mit anschließender hoher Chronifizierungsrate. Als Folge einer unbehandelten CHC entwickeln Betroffene, neben der **Leberzirrhose**, innerhalb von 30 Jahren andere Komplikationen wie z. B. eine **Dekompensation der Leber** oder die Bildung eines **HCC** (12, 14). Der natürliche Verlauf der chronischen HCV-Infektion ist für einzelne Patienten sehr variabel. Eine individuelle Prognose für die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose ist deshalb nur sehr eingeschränkt möglich.

Unbehandelt erreichen Patienten mit HCV-Infektion häufig das Stadium der Leberzirrhose

Bei bis zu 35 % der Patienten mit chronischer HCV-Infektion erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose. Eine Metaanalyse von 111 Studien zur CHC ergab eine **Zirrhoseprävalenz** von 16 % nach 20 Jahren und bestätigte darüber hinaus den nicht-linearen Verlauf der Fibroseprogression: ältere Patienten scheinen schneller als jüngere eine Leberzirrhose zu entwickeln (15). Verglichen mit einem 20-jährigen Patienten scheint sich ab dem 50. Lebensjahr die Fibroseprogression um den Faktor 2 bzw. ab dem 60. Lebensjahr um den Faktor 4 zu beschleunigen (16).

Neben dem Alter wurden in Beobachtungsstudien weitere ungünstige Faktoren für eine rasche Zirrhoseentwicklung identifiziert. Hierzu zählen männliches Geschlecht (15), regelmäßiger Alkoholkonsum (> 20-50g/Tag), (6, 17, 18) Verfettung der Leber (19), Insulinresistenz (20) und Koinfektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder dem Hepatitis B-Virus (HBV) (21).

Die Progression der Zirrhose auf der Basis einer chronischen Lebererkrankung wie CHC wurde 2013 im Deutschen Ärzteblatt beschrieben (Abbildung 3-1) (22).

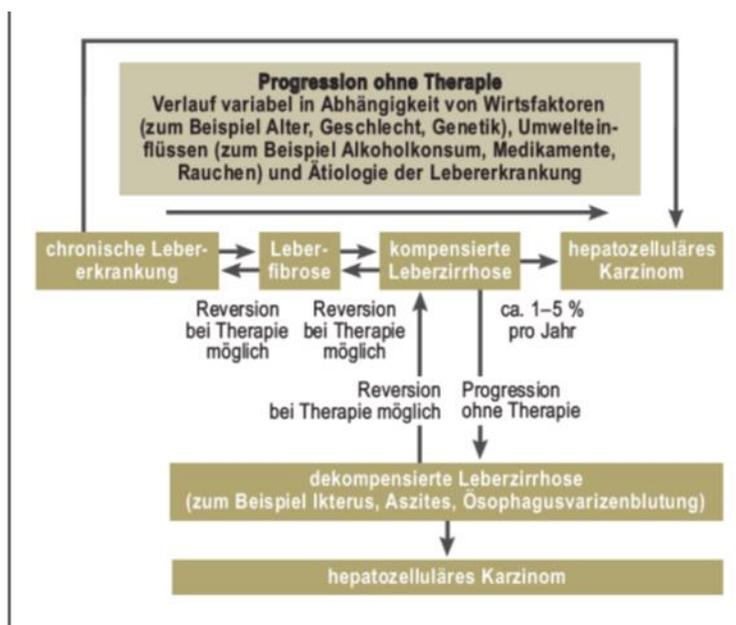


Abbildung 3-1: Verlauf der Bildung der Leberzirrhose und Progression ohne Therapie

Auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ist ein schneller Übergang in ein Zirrhosestadium möglich (23). So können beispielsweise 10 bis 40 % der lebertransplantierten Patienten bei einer HCV-Reinfektion innerhalb von 5 bis 10 Jahren eine Transplantatzirrhose entwickeln (24-26). Man erwartet zudem innerhalb der nächsten 10 bis 20 Jahre eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen (**hepatische Dekompensationen** und **HCC**) sowie der HCV-induzierten Mortalität (27-30). Dies ist auch mit einer signifikanten Steigerung der Kosten im Gesundheitssystem verbunden (27, 29).

Weitere Folge der unbehandelten CHC ist das Auftreten verschiedener **extrahepatischer Manifestationen**, man spricht in dem Fall auch vom HCV-Syndrom. Zu den extrahepatischen Manifestationen zählen überwiegend Autoimmunerkrankungen und/oder lymphoproliferative Erkrankungen, z. B. die gemischte Kryoglobulinämie, Glomeruläre Nephritis und bestimmte Formen von Non-Hodgkin-Lymphomen. Extrahepatische Manifestationen der chronischen HCV sind sehr variabel im Erscheinungsbild und insbesondere auch im Grad der Einschränkungen der Lebensqualität für den betroffenen Patienten. Die Ausformung der extrahepatischen Manifestation reicht vom sehr milden Erscheinungsbild (Purpura, Arthralgie) bis zu fulminanten lebensbedrohlichen Komplikationen (Aszites, Glomeruläre Nephritis, Systemische Vaskulitis) (31). Je nach Schwere der extrahepatischen Manifestation können diese, unabhängig vom Fibroestadium, eine Therapieindikation darstellen. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit Übergang zur Leberzirrhose treten die typischen klinischen Befunde wie Ikterus, Spider naevi, Petechien sowie Splenomegalie oder ein Caput medusae als Hinweis für das Vorliegen einer portalen Hypertension auf.

Kommt es zur **Dekompensation der Leberzirrhose** mit Bildung von Aszites und Ödemen oder lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ösophagus-Varizenblutungen, kann das Leben der Patienten meist nur noch durch eine **Lebertransplantation** gerettet werden. Die CHC ist aktuell einer der häufigste Gründe für eine Lebertransplantation. Etwa 5 bis 7 % der lebertransplantierten Patienten versterben aufgrund der Spätfolgen der chronischen HCV-Infektion (25, 32).

Die CHC stellt ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines **HCC** dar (33). In der Regel entwickelt sich das Karzinom nach 20 oder mehr Jahren auf der Basis einer HCV-assoziierten Leberzirrhose. Faktoren wie hoher Alkoholkonsum, Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter spielen eine zusätzliche Rolle. Liegt eine HCV-assoziierte Leberzirrhose vor, ist bei 1 bis 4 % der Patienten mit der Entwicklung eines HCC zu rechnen (34, 35). Ohne Behandlung liegen die Überlebensraten unter 5 % in 2 Jahren. Bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist eine chirurgische Resektion des Tumors häufig nicht mehr möglich. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, können diese Patienten nur durch eine kostenintensive Lebertransplantation gerettet werden.

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit chronischer HCV-Infektion ein signifikant erhöhtes leberbezogenes **Mortalitätsrisiko** mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95 %-KI: [15,4; 18,3]) (36-38).

Inzwischen sind jedoch eine Reihe modifizierbarer und nicht **modifizierbarer Faktoren** bekannt, die den Verlauf der chronischen HCV-Infektion und ihre Folgeerscheinungen beeinflussen. Zu den modifizierbaren Faktoren gehören Alkohol, Rauchen, Prävention von Koinfektionen (HBV und HIV), das metabolische Syndrom mit Fettleberhepatitis (nicht-alkoholische Fettlebererkrankung bzw. nicht-alkoholische Steatohepatitis) und Immunsuppression, die mit einer häufigeren und rascheren Fibroseprogression assoziiert sind. Nicht modifizierbar sind ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, genetische Polymorphismen und die Infektion mit dem HCV-Genotyp 3.

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.

Bedeutung der Therapie der chronischen Hepatitis C

Die CHC verläuft häufig während der ersten 10 bis 20 Jahre asymptomatisch oder mit milder, unspezifischer Symptomatik. Bei bis zu 40 % der Patienten liegen die Leberwerte (Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT]) dauerhaft im Normbereich. Dies erklärt die hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter HCV-Infektionen, die in Deutschland auf ca. 75 % geschätzt wird (39). Häufig wird die Erkrankung deshalb erst in den fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert und in der Folge hiervon zu spät oder gar nicht therapiert. In den westlichen Industrieländern wird aufgrund dieser Situation in den nächsten beiden Jahrzehnten ein massiver Anstieg der Morbidität und Mortalität durch Leberzirrhosen und HCC erwartet, sofern Screening und Therapiemaßnahmen nicht intensiviert werden.

Das Dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) ist gleichzusetzen mit dauerhafter Heilung

Das Erreichen des Dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) wird als dauerhafter/belastbarer Therapieendpunkt für die Heilung der HCV-Infektionen akzeptiert (40). Fälle von nachweisbarer HCV-RNA im Serum nach Erreichen der SVR wurden berichtet (41, 42) und mit weniger als < 5 % angegeben (43). Jedoch wurde und wird in den meisten Studien nicht zwischen einer de novo Reinfektion und erneutem Auftreten der HCV-RNA nach Erreichen der SVR oder dem Relaps unterschieden.

Ziel der Therapie der chronischen HCV-Infektion ist die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis C-Virus, die als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann. In einer Vielzahl von Publikationen wurde gezeigt, dass sich die Eliminierung des Hepatitis C-Virus direkt auf die Mortalität und Morbidität auswirkt (42, 44-53). So wurden neben der Verringerung der

Mortalität und des Risikos für die Entwicklung eines HCC auch die Reduktion der Inzidenz von Lebertransplantationen berichtet. Darüber hinaus wird durch die Eliminierung des Virus eine Übertragung auf andere Personen und eine weitere Verbreitung des Virus verhindert.

Selbst in fortgeschrittenen Stadien mit bereits über einen längeren Zeitraum bestehender Leberzirrhose kann die erfolgreiche antivirale Therapie den Verlauf der Erkrankung noch entscheidend beeinflussen, z. B. durch die signifikante Abnahme der Inzidenz lebensbedrohlicher Komplikationen der Leberzirrhose wie der Dekompensation mit Aszitesbildung, Ösophagus-Varizenblutungen oder HCC-Bildung (54, 55).

Zusammenfassend ergibt sich die Notwendigkeit einer Intensivierung und Verbesserung sowohl der Screening-Maßnahmen als auch der Therapie der CHC, um der sich bereits jetzt abzeichnenden Zunahme der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität sowie den damit verbundenen Folgekosten wirkungsvoll entgegenzuwirken.

Therapeutischer Bedarf

Seit der Zulassung der Interferon-Monotherapie zur Behandlung der CHC im Jahr 1991 haben sich die Chancen für Patienten, ein Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und damit eine Heilung zu erreichen, kontinuierlich verbessert (56-64). Ziel der Entwicklung neuer antiviraler Therapien war deshalb in den vergangenen Jahren eine signifikante Steigerung der Heilungsraten bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten bei gleichzeitiger Reduktion der Nichtansprech- und Rückfallraten. Insbesondere für therapieerfahrene Non-Responder oder Peginterferon + Ribavirin-Relaps-Patienten gab es lange keine therapeutischen Alternativen. Im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung konnte bisher lediglich eine Lebertransplantation angeboten werden, die jedoch viele Patienten wegen des eklatanten Spenderorganmangels häufig nicht erlebten.

Seit 2014 stehen CHC-Patienten **interferonfreie Therapieoptionen** zur Verfügung, die sich durch ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil auszeichnen. Bei einigen Patienten-Populationen muss nach wie vor Ribavirin zu diesen interferonfreien Therapieoptionen kombiniert werden, wodurch die Nebenwirkungsrate erhöht wird. In der Vergangenheit wurden für schwer zu behandelnde Patienten, wie therapieerfahrene Patienten, Patienten mit Zirrhose oder HIV/HCV-koinfizierte Patienten, abweichende, oftmals längere Therapiedauern empfohlen, um sicherzustellen, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreicht wird. Dies findet sich auch in einigen der neuen interferonfreien DAA-basierten Therapieschemata wieder. Bisher sind in Deutschland interferonfreie Optionen zugelassen, die entweder Sofosbuvir beinhalten oder eine Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (+ Dasabuvir). Für die Sofosbuvir-basierten Therapieoptionen liegen bisher nur sehr begrenzt klinische Daten zu Patienten mit Zirrhose vor. Kombiniert man Sofosbuvir mit Simeprevir oder Daclatasvir muss der Patient mehr als eine Tablette einnehmen. Die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (+ Dasabuvir) bietet eine alternative, Sofosbuvir-freie Option zur Therapie der chronischen HCV-Infektion, muss allerdings nach einem komplexen Dosierungsschema eingenommen werden. Zusätzlich benötigt der Proteaseinhibitor Paritaprevir den Booster Ritonavir.

Erstmals steht Patienten mit **CKD** mit Elbasvir/Grazoprevir eine gut untersuchte Heilungsmöglichkeit zur Verfügung. Die aktuelle Leitlinie der DGVS macht deutlich, dass eine HCV-Infektion sowohl bei Patienten mit normaler Nierenfunktion als auch bei niereninsuffizienten Patienten eine Indikation zur Behandlung der HCV darstellt (23). Lebererkrankungen sind überproportional häufig mit Nierenfunktionsstörungen assoziiert. Als Folge der unbehandelten HCV-Infektion kann eine extrahepatische Manifestation oder auch eine glomeruläre Nephritis auftreten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen kann.

Die EASL-Leitlinie 2015 empfiehlt für hämodialysepflichtige Patienten eine interferonfreie Therapie die, wenn möglich, auch ohne Ribavirin auskommt (65). Simeprevir, Daclatasvir und die Kombination aus Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und ggf. Dasabuvir werden hepatisch metabolisiert und können dementsprechend bei Nierenerkrankungen eingesetzt werden. Allerdings müssen diese DAAs entweder mit Sofosbuvir oder mit Peginterferon bzw. Ribavirin kombiniert werden. Eine Gabe von Sofosbuvir wird für Patienten mit einer eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oder mit ESRD nicht empfohlen, da ein Metabolit über die Niere ausgeschieden wird. Bei ESRD-Patienten wird eine Dosisanpassung von Peginterferon und Ribavirin empfohlen (66), da die AUC von Peginterferon bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ um 90 % erhöht ist und die Ribavirin-AUC bei einer CrCl von 30-60 ml/min/1,73 m² um das Zweifache ansteigt bzw. um das Dreifache bei einer CrCl $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Zusätzlich muss das Risiko einer hämolytischen Anämie durch die Gabe von Ribavirin abgewogen werden. Darüber hinaus warnt die EASL-Leitlinie 2015, die neuen HCV-DAAs nur mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung anzuwenden (65).

Die **Fixdosiskombination aus Elbasvir/Grazoprevir** (Zepatier[®]) ist ein interferonfreies Therapieregime, das bei den meisten Patienten ohne Ribavirin auskommt. Elbasvir/Grazoprevir wurde in einem umfangreichen Phase-II- und Phase-III-Studienprogramm untersucht und bietet über die zugelassenen Patientenpopulationen mit HCV-Genotyp 1 oder 4 ein überzeugendes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungsraten in den klinischen Studien lagen oft auf dem Niveau von Placebo. Ribavirin-assoziierte Nebenwirkungen wie Anämie, Leukopenie oder Thrompzytopenie treten bei einer Therapie mit Elbasvir/Grazoprevir deutlich weniger häufig auf, da meist auf die Kombination mit Ribavirin verzichtet werden kann. Eine Unterscheidung nach Behandlungsstatus ist bei EBR/GZR nicht mehr nötig. Bei Patienten mit Zirrhose erzielte Elbasvir/Grazoprevir überzeugende virologische Heilungsraten von mehr als 95 %. Eine spezielle Dosisanpassung aufgrund einer HIV/HCV-Koinfektion ist nicht notwendig, so dass auch in der Fachinformation die Empfehlung ausgesprochen wird, den normalen Dosiervorgaben für Elbasvir/Grazoprevir zu folgen (67). Therapiebestimmend ist bei Elbasvir/Grazoprevir nicht mehr die HIV-HCV-Koinfektion, sondern der (Sub-)Genotyp allein oder zusätzlich die Ausgangsviruslast und/oder das Vorhandensein einer NS5A-RAV.

Elbasvir/Grazoprevir wird einmal täglich unabhängig von der Nahrung eingenommen. In der Regel wird Zepatier für 12 Wochen angewendet. Dies umfasst Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a, Genotyp 1b und Genotyp 4, darunter auch CKD-Patienten. Einzig bei den

zwei im Folgenden beschriebenen Subpopulationen liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes zu entscheiden, ob eine 12-wöchige Behandlung ausreicht oder diese auf 16 Wochen mit zusätzlicher Gabe von Ribavirin ausgeweitet wird:

- 1) Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern: Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden.
- 2) Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml: Bei diesen Patienten sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden

Die kürzlich erschienen Leitlinie der EASL empfiehlt eine Unterscheidung gerade von vorbehandelten HCV infizierten Patienten nach Genotyp 1 Subtyp 1a und 1b vor Initiierung einer Therapie. Eine systematische Testung auf HCV Resistenzen vor Behandlung wird dagegen nicht empfohlen (68).

Gemein ist allen untersuchten Patientengruppen, für die Zepatier[®] zugelassen ist, dass Heilungsraten von mehr als 95 % erreicht werden. Das noch vor kurzer Zeit notwendige, engmaschige Monitorieren der Patienten bei einer Interferon-, Ribavirin- und Proteaseinhibitor-basierten Therapie entfällt weitgehend, da kaum noch assoziierte Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen auftreten. Lediglich Labortestungen wie ALT/AST müssen weiterhin durchgeführt werden. Es gibt während der Therapie mit Zepatier[®] keine Stoppregeln zu beachten, so dass der Monitorierungsaufwand ebenfalls verringert wird. Für CKD-Patienten mit den Stadien 4 und 5 konnte Elbasvir/Grazoprevir in einer großen Phase-III-Studie (237 Patienten) belegen, dass diesen Patienten nun erstmals eine gut untersuchte und wirksame Therapieoption zur Heilung der HCV-Infektion zur Verfügung steht.

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.

Epidemiologie

Die CHC ist eine Infektionskrankheit, die durch das Hepatitis C-Virus verursacht wird. Das HC-Virus ist ein weltweit verbreitetes, einsträngiges RNA-Virus, das sich durch eine hohe genetische Vielfalt auszeichnet. Es sind mindestens 6 genetische Varianten bekannt, sogenannte Genotypen, die zusätzlich in zahlreiche Subtypen (> 50) und Quasispezies eingeteilt werden (1). Es existieren globale Unterschiede der Genotyp-Prävalenzen (69). Der Genotyp mit der größten Verbreitung ist der Genotyp 1 mit 46,2 % der weltweiten Bevölkerung gefolgt vom Genotyp 3 mit 30,1 % (69). Die Genotypen haben epidemiologische und für den Therapieerfolg prognostische Bedeutung. So lagen die Heilungsraten bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 2011 mit der zur Verfügung stehenden Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin bei 40 - 50 %, während 80 - 90 % der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 oder 3 eine Heilung erzielten (70). Aktuelle antivirale Therapien erreichen Heilungsraten mit oder ohne pegyliertem Interferon bzw. mit oder ohne Ribavirin von 95 - 99 % bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp 1 (71-76).

Nach Einschätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zählt die HCV-Infektion zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. Jährlich infizieren sich weltweit 3 bis 4 Millionen Menschen. Die WHO geht davon aus, dass 2 % der Weltbevölkerung chronisch mit HCV infiziert sind, das entspricht etwa 130 bis 150 Millionen Menschen, die mögliche Überträger für das Hepatitis C-Virus darstellen. Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt des Hepatitis C-Virus. Pro Jahr rechnet die WHO weltweit mit 350.000 bis 500.000 Todesfällen infolge einer HCV-Infektion oder HCV-bedingter Lebererkrankungen (77).

Deutschland stellt in Bezug auf die HCV-Infektion ein Niedrigprävalenzland dar.

Für die Allgemeinbevölkerung Deutschlands wird die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion mit 0,3 % bis 0,6 % angegeben (78-81). Gemein ist all diesen Untersuchungen der Allgemeinbevölkerung, dass sie nicht aktuell sind, keine repräsentative Erhebungen für Risikogruppen beinhalten und zum Teil Selektionsbias aufweisen, wie zum Beispiel durch eine Auswahl der Teilnehmer in einem Straßensetting. Vermutlich liegt somit die tatsächliche Prävalenz höher. Zu diesem Schluss kommt auch das RKI und bezieht sich dabei auf Daten der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (79). Hier wurde eine Prävalenz von 0,3 % (95 %-KI: [0,1; 0,5%]) ermittelt, die jedoch höher liegen sollte, da Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern und Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen waren, sowie intravenös konsumierende Drogenabhängige, Menschen aus Ländern mit höherer Prävalenz oder weitere stärker betroffenen Gruppen nicht repräsentativ vertreten waren (7, 79). Von einer höheren HCV-Seroprävalenz, also der Anzahl der positiv getesteten serologischen Parameter (z.B. HCV-Antikörper) in einer Population, ist auch in deutschen Großstädten auszugehen: In einer Screeninguntersuchung von 7.683 Personen im Zeitraum von Mai bis November 2008 fanden Forscher der Berliner Charité eine Rate von 2,5 % anti-HCV-Antikörper-positiver Personen (82). In einer weiteren Untersuchung bei 6.308 Patienten der Universitätsklinik Frankfurt am Main zwischen September 2009 und März 2010 lag die HCV-Prävalenz bei 4,7 % (83). In einer Folgepublikation im Jahr 2012 von Vermehren et al. (83) waren 28.809 Patienten in den beiden universitären Zentren Berlin und Frankfurt auf

HCV-Seroprävalenz untersucht worden. Die HCV-Seroprävalenz beider Kliniken lag bei 2,6 % (95% Konfidenzintervall [KI]: 2,4–2,8; 2,4 % in Berlin und 3,5 % in Frankfurt). HCV-RNA konnte bei 68 % der anti-HCV-Antikörper-Positiven nachgewiesen werden. Damit lag die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion der untersuchten Studienpopulation bei 1,6 % (95 % KI 1,5–1,8) und damit deutlich über dem bundesdeutschen Wert. Häufigster genannter Risikofaktor war ehemaliger bzw. aktueller intravenöser Drogengebrauch (intravenous drug use, IVDU: 31,2 %). Personen mit IVDU als Hauptrisikofaktor waren signifikant jünger als Personen ohne IVDU ($p < 0.001$). Das Verhältnis Männer gegenüber Frauen lag bei 72 % in dieser Population (121 vs. 46 Patienten; $p < 0.001$). 18,8 % der HCV-RNA-Positiven waren noch nie zuvor diagnostiziert worden (83). In einem weiteren in Deutschland durchgeführten Screening-Projekt wurden in 51 Praxen 21.008 Patienten auf das Vorliegen von HBV-Oberflächenantigen (HBsAg), anti-HCV-Antikörpern und HCV-RNA untersucht, wobei Prävalenzen für anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA von 0,95 % und 0,43 % nachgewiesen werden konnten. Bei 65 % der anti-HCV-Positiven war die Infektion dem Betroffenen nicht bekannt. Erste Ergebnisse zur Verbreitung von HBV, HCV und HIV aus der DRUCK Studie liegen nun vor (5). So wurden innerhalb der Studie in acht Städten mit einer größeren Drogenszene bei aktuell Drogen-injizierenden Personen sowohl positive HCV-RNA Spiegel und als auch Antikörper gegen HCV gemessen. Im Minimum wurde eine Prävalenz von 17,7 % in Berlin und maximal bis zu 52 % in Hamburg ermittelt (84).

In einer Übersichtsarbeit zur historischen Epidemiologie der HCV in ausgewählten europäischen Ländern wurde die Prävalenz für Deutschland mit 0,5 % angegeben (85). In Nutzenbewertungen ordnete das IQWiG eine Prävalenz von 0,5 % als realistisch ein. Der G-BA selbst hat in den tragenden Gründen zu Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gegen die chronische HCV-Infektion eine Prävalenz von 0,5 % als ebenso realistisch eingeordnet (86-90). Es ist darauf hinzuweisen, dass hiervon sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten umfasst sind. **Die Prävalenz der CHC wird für alle folgenden Berechnungen in diesem Dossier auf einen Wert von 0,5 % festgeschrieben.**

Eine repräsentative Untersuchung zur **Verteilung der HCV-Genotypen für Deutschland** liegt aus dem Jahr 2008 vor: Insgesamt wurden 10.326 HCV-infizierte Personen mit Hilfe von 352 Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung innerhalb Deutschlands in die Studie eingeschlossen. Es ergab sich die in Tabelle 3-2 dargestellte Verteilung der Genotypen (4).

Tabelle 3-2: Verteilung der HCV-Genotypen für Deutschland nach Hüppe et al. (2008)

Genotyp	Anteil in Prozent
Genotyp 1	61,7 %
Genotyp 2	6,9 %
Genotyp 3	28 %
Genotyp 4	3,2 %
Genotyp 5	0,1 %
Genotyp 6	0,1 %
Quelle: (4)	

Aktuellere Daten liegen zurzeit aus dem Deutschen Hepatitis-C-Register vor, welches die Angaben von Hüppe et al. 2008 bestätigen. Sie zeigen, dass sich die Genotyp-Verteilung nur geringfügig gegenüber den Vorjahren verändert hat (91). Nach wie vor vorherrschend in Deutschland ist der Genotyp 1 (Subtyp 1a oder 1b) mit 62 % der im Register dokumentierten Patienten. Der Genotyp 3 wurde bei 27 % der Patienten dokumentiert und stellt somit die zweitgrößte Gruppe der Hepatitis C-Genotypen in Deutschland. Die Genotypen 2 und 4 kommen mit 6 % respektive 5 % deutlich weniger häufig vor. Die Gruppe der chronisch HCV-Infizierten der Genotypen 5 und 6 wurde nur äußerst selten festgestellt, sodass diese beiden mit ungefähr 0 % angegeben werden.

Im vorliegenden Dossier werden, wie in den bereits dem G-BA vorgelegten Dossiers zu u. a. Sofosbuvir oder Daclatasvir, die Angaben zur Verteilung der Genotypen nach Hüppe et al., 2008 verwendet (4).

Gemeldete Erstdiagnosen und die daraus resultierende Inzidenz

In Deutschland besteht für Virushepatiden, wie Hepatitis C, nach dem Infektionsschutzgesetz eine namentliche Labor- und Arztmeldepflicht. Die Falldefinition zur Übermittlung durch die Gesundheitsämter wurden zum 01. Januar 2015 geändert, so dass nun zur Erfüllung des Labornachweises ein direkter Erregernachweis nötig ist, also ein HCV-RNA- oder HCV-Core-Antigen (Ag)-Nachweis(8). Dies hat den Vorteil, dass der Anteil der HCV-Fälle, die nur durch Antikörpernachweis erfolgten, nun nicht mehr erfasst werden. Bereits spontan ausgeheilte HCV-Infektionen oder auch bereits erfolgreich therapierte Patienten konnten so in der Vergangenheit zu einer unbekannt Anzahl an Mehrfachmeldungen führen. Da bei ausschließlich Antikörper-positiven HCV-Infektionen kein Handlungsbedarf im Sinne des Infektionsschutzes besteht, müssen diese den Gesundheitsämtern nicht gemeldet werden. Unverändert bleibt trotz Änderung der Falldefinition aber, dass die durch HCV-RNA- oder Core-Ag-Nachweis erhobenen Daten keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt oder die Prävalenz liefern. Für das Jahr 2014 wurden erstmals wieder mehr neudiagnostizierte HCV-Infektionen als in den vorangegangenen Jahren übermittelt (5.817 Erstdiagnosen). Dagegen sanken die gemeldete neudiagnostizierte HCV-Infektionen im Jahr 2015 auf 4.887 ab (RKI 2016; Abbildung 3-2). Dies entspricht einer bundesweiten Inzidenz von 6,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2015. Die Inzidenz des Jahres 2015 war somit niedriger als

die mediane Inzidenz der Jahre 2009 bis 2013 (6,4 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner) und als die Inzidenz des Jahres 2014. Zwischen 2005 und 2009 zeichnete sich ein abnehmender Trend der Inzidenz und der absoluten Fallzahlen der Erstdiagnosen von HCV-Infektionen ab (Abnahme von 8.310 auf 5.502 (Tabelle 3-3)). Zwischen den Jahren 2011 bis 2013 war die gemeldete Fallzahl mit leichten Schwankungen von 5.012 bis 5.173 Erstdiagnosen relativ stabil, stieg im Jahr 2014 auf 5.817 Fälle an, um dann im Jahr 2015 auf 4.887 gemeldete Erstdiagnosen abzusinken.



Abbildung 3-2: Übermittelte HCV Erstdiagnosen in Deutschland 2001 bis 2015 (Quelle: RKI)

Die Inzidenz der erstdiagnostizierten Fälle lag, wie auch in der Vergangenheit, unter Männern mit 8,2 Erstdiagnosen/100.000 Einwohner wesentlich höher als bei Frauen (3,9 Erstdiagnosen/100.000 Einwohner). Die Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen war sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Gruppe, bei denen die meisten Erstdiagnosen gemeldet wurden (Männer: 21,4/100.000; Frauen: 7,6/100.000). Aber auch regional zeigten sich bereits bekannte Unterschiede in der Inzidenz; so variierte diese in den Bundesländern zwischen 1,5/100.000 in Bremen und 12,4/100.000 in Berlin (8).

Tabelle 3-3: Erstdiagnosen pro 100.00 Einwohner und Anzahl der Erstdiagnosen, Deutschland, 2004 bis 2015

Jahr	Erstdiagnosen / 100.000 Einwohner	Anzahl der Erstdiagnosen
2004	11	9.040
2005	10,1	8.310
2006	9,1	7.524
2007	8,4	6.889
2008	7,6	6.255
2009	6,7	5.502
2010	6,5	5.303
2011	6,2	5.057
2012	6,1	5.014
2013	6,4	5.169
2014	7,2	5.817
2015	6,1	4.887
Quelle: (8)		

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.

Änderungen hinsichtlich der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der HCV für Deutschland anzugeben, gestaltet sich schwierig, da valide Daten aus Verlaufsstudien fehlen.

Die Prävalenz könnte aus folgenden Gründen zunehmen:

Die angenommene Prävalenz von 0,5 % wurde innerhalb der Allgemeinbevölkerung ermittelt. Risikopopulationen sind in den im Dossier diskutierten Arbeiten zur Prävalenz meist unterrepräsentiert. So fehlt in diesen Studien häufig die Erhebung der Prävalenz in Berufsgruppen mit höherem Expositionsrisiko, wie dem Heil- und Pflegepersonal. Daneben ist auch bekannt, dass der intravenöse Drogengebrauch und auch eine Inhaftierung häufige Umstände darstellen, die eine HCV-Infektion begünstigen. Es kann somit geschlossen werden, dass die Prävalenz dieser Risikopopulationen unterschätzt wird.

Die gerade in den letzten Monaten stark angestiegene Migrationsbewegung kann ebenso zu einem Anstieg der Prävalenz führen. Wandern Migranten aus Hoch-Prävalenzländern ein, kann das noch nicht abschätzbare Entwicklungen für die Prävalenz in Deutschland haben.

Aus dem Jahr 2013 liegt eine Befragung zum HCV-Status von Patienten mit Migrationshintergrund vor (9). Von den 8.009 Patienten mit Migrationshintergrund waren 1.348 anti-HCV-Antikörper-positiv. Die so ermittelte Prävalenz lag in den an der Studie beteiligten allgemeinmedizinischen Praxen und internistischen Ambulanzen bei 5,8 % und 6,3 %. Die Prävalenz war mit 25 % und 27 % in den gastroenterologischen bzw. hepatologischen und auf Substitution spezialisierten Praxen erwartungsgemäß höher.

Es ist zu erwarten, dass es zu einer Veränderung der Genotypen-Verteilung in Deutschland kommen kann. Wandern Migranten aus Ländern ein, in denen hauptsächlich HCV-Infektionen von anderen Genotypen als dem in Deutschland am weitesten verbreiteten Genotyp 1 vorkommen, dann werden diese Genotypen wohl in den kommenden Jahren vermehrt in Deutschland nachzuweisen sein. So konnten Hüppe et al. 2008 bereits zeigen, dass im Zeitraum 2003 bis 2005 eine Zunahme des Anteils der Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 2 und 3 zu verzeichnen war (von 33,6 % im Jahr 2003 auf 35,7 % in Jahr 2005) (4). Gleichzeitig nahm der Anteil der Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 ab. Dies konnte auch in der bereits oben genannten Studie von Buggisch zu HCV-Patienten mit Migrationshintergrund gezeigt werden (9). Die Hälfte der HCV-positiven Patienten stammten aus den GUS-Staaten, davon 64 % aus Russland, 22 % aus Kasachstan und 8 % aus der Ukraine. Andere europäische Herkunftsländer (17 %) waren vor allem Polen (8 %) und Türkei (8 %). Aus Asien stammten 10 % und aus Afrika 5 % der Patienten. Überwiegend waren die Patienten mit HCV vom Genotyp 1 infiziert (59 %; davon 49 % Genotyp 1b und 38 % Genotyp 1a), gefolgt von Genotyp 3 (27 %), Genotyp 2 (8 %) und Genotyp 4 (4 %).

Genauere Projektionen dieser Entwicklung sind zurzeit kaum möglich, da zum einen weder Zahlen vorliegen, wie viele Migranten einwandern werden, noch wie viele von ihnen HCV-infiziert sind. Aktuell wird der Anteil der Migranten mit HCV-Infektion in Deutschland auf rund ein Drittel geschätzt (4, 92).

Dagegen stehen einige Gründe, die für eine mögliche Abnahme der Prävalenz sprechen:

So führt die seit Anfang der 1990er Jahre routinemäßig durchgeführte HCV-Diagnostik bei Blutspendern dazu, dass HCV-Infektionen über Bluttransfusionen quasi ausgeschlossen werden können (79). Zudem werden die enorm verbesserten Heilungsraten der neuen HCV-Arzneimittel mit über 90 % SVR dazu führen, dass immer mehr Patienten von ihrer HCV-Infektion geheilt werden können. Würden die Heilungsraten dauerhaft die Inzidenz übertreffen, kann so die Anzahl der HCV-Infizierten kontinuierlich gesenkt werden, bis es sogar schlussendlich zu einer Ausrottung der CHC kommen könnte.

Die Inzidenz der HCV-Infektion lag nach einer enormen Abnahme der gemeldeten Erstdiagnosen zwischen 2005 und 2009 kurzfristig auf einem relativ stabilen Niveau von ca. 5.000 Erstdiagnosen pro Jahr. Im Jahr in 2013 und 2014 stieg die Anzahl der gemeldeten Erstdiagnosen an. Dieser Anstieg kann unter Umständen auf eine Zunahme der diagnostischen Testung seit Zulassung neuer Medikamente gegen HCV-Infektionen zurückzuführen sein (8).

Aufgrund der divergierenden Inzidenzentwicklungen der letzten Jahre und den oben genannten Faktoren, die die CHC-Prävalenz in Deutschland beeinflussen können, wie Migration oder verbesserte Heilungsraten, werden drei Szenarien als wahrscheinlich beschrieben (Tabelle 3-4):

- 1) Die Inzidenz wird auf einem gleichbleibenden Niveau von ca. 5.000 Erstdiagnosen pro Jahr fortgeschrieben.
- 2) Eine kontinuierlich abfallende Inzidenz basierend auf dem in den Jahren 2004 bis 2012 gezeigten Rückgang der Erstdiagnosen (pro Jahr 10 % Abnahme).
- 3) Eine ansteigende Inzidenz basierend auf den Daten der Jahre 2012 bis 2014.

Tabelle 3-4: Divergierende Szenarien zur Inzidenzentwicklung der CHC in Deutschland bis ins Jahr 2021

Jahr	Szenario 1 (gleichbleibend) Erst- diagnosen/ 100.000	Szenario 1 (gleichbleibend) Anzahl der Erstdiagnosen	Szenario 2 (abnehmend: - 10 % jährlich) Erst- diagnosen/ 100.000	Szenario 2 (abnehmend - 10 % jährlich) Anzahl der Erst- diagnosen	Szenario 3 (ansteigend + 10 % jährlich) Erst- diagnosen/ 100.000)	Szenario 3 (ansteigend + 10 % jährlich) Anzahl der Erst- diagnosen
2016	6,0	5.000	5,5	4.398	6,7	5.376
2017	6,0	5.000	4,9	3.958	7,4	5.913
2018	6,0	5.000	4,4	3.563	8,1	6.505
2019	6,0	5.000	4,0	3.206	8,9	7.155
2020	6,0	5.000	3,6	2.886	9,8	7.871
2021	6,0	5.000	3,2	2.597	10,8	8.658

Eine Abschätzung der Inzidenz ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Am wahrscheinlichsten erscheint Szenario 1, also eine gleichbleibende Inzidenz. Dies würde die nur schwer abzuschätzende Dunkelziffer der nicht diagnostizierten HCV-Infizierten gut abdecken. Das RKI gibt an, dass 75 % der HCV-Infektionen unbemerkt verlaufen (93). Darüber hinaus wird die Entwicklung von Risikogruppen wie Personen mit intravenösem Drogengebrauch, Inhaftierten und Personen mit Migrationshintergrund die Inzidenz und die zukünftige Epidemiologie der HCV in Deutschland stark beeinflussen (7-9).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Elbasvir/Grazoprevir	221.830 erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1 und 4) (Prävalenz: 0,5 %) Basierend auf Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % ergibt sich ein Bereich von: 133.098 bis 266.196	194.854 erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1 und 4) (Prävalenz: 0,5 %) Basierend auf Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % ergibt sich ein Bereich von: 116.912 bis 233.825
Alle Angaben beinhalten sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte HCV Infizierte. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Zepatier® ist zugelassen zur Behandlung der CHC vom Genotyp 1 und 4 bei Erwachsenen. Die zu berücksichtigende Patientenpopulation beschränkt sich dabei auf GKV-Versicherte über 18 Jahre, die mit einem der oben genannten HCV-Genotypen infiziert sind.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten beruht auf den bereits in Abschnitt 3.2.3 diskutierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz. Die Herleitung zur Abschätzung der

Anzahl dieser Patientenpopulation erfolgt analog des vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Ledipasvir/Sofosbuvir akzeptierten Ansatzes.

Das Statistische Bundesamt gibt als fortgeschriebenes Ergebnis auf Grundlage des Zensus 2011 die **Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen** mit Stichtag 31.12.2015 mit rund 82,2 Millionen an (94). Folgt man den Angaben des Zensus 2011, stellen die unter 18-Jährigen einen Bevölkerungsanteil von 16,4 % dar (95) (96). Somit ergibt sich eine Gesamtpopulation von 68.719.200 Personen in Deutschland, die älter als 18 Jahre sind.

In diesem Dossier sollen die **Patientenzahlen für die GKV-Versichertengemeinschaft** bestimmt werden. Für 2015 werden 70.737.497 GKV-Versicherte angegeben (97-99). Um die Anzahl der Personen über 18 Jahren zu berechnen, ist die Altersgruppe der Versicherten unter 15 Jahren (8.901.313) sowie ein 50 %iger Anteil der Altersgruppe 15-20 Jahre (insgesamt 3.577.453 50% davon: 1.788.726) von der Gesamtversichertenzahl abzuziehen. Somit ergibt sich auf Basis der Angaben des Bundesgesundheitsministeriums eine relevante GKV-Versichertengemeinschaft von 60.047.458 erwachsenen Versicherten, welche einem Anteil von 88,35 % an der erwachsenen Bevölkerung entspricht.

Für die beiden in Tabelle 3-5 geforderten Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird nun die für Deutschland gemittelte HCV-Prävalenzrate von 0,5 % herangezogen. Um Unsicherheiten bezüglich der Prävalenz abzubilden, werden zusätzlich die Patienten beziffert, die zu erwarten wären, wenn die Prävalenz bei 0,3 % (79) oder 0,6 % (78) liegen würde.

Bezogen auf die Gesamtpopulation aller in Deutschland lebenden über 18-Jährigen ergibt sich mit einer Prävalenz von 0,5 % die **Anzahl von 343.596 erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion der Genotypen 1 bis 6**. Diese Angabe beinhaltet sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten. Legt man Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % zugrunde, wären 206.158 oder 412.315 erwachsene Personen mit HCV infiziert.

Aus **GKV-Perspektive** ergibt sich analog zu den oben beschriebenen Rechnungen bei einer Prävalenz von 0,5 % eine Anzahl von 300.237 erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion von den Genotypen 1 bis 6. Diese Angabe schwankt bei Prävalenzen von 0,3 % bis 0,6 % in Bereich von 180.142 bis 360.285 erwachsener GKV-Versicherter mit chronischer HCV-Infektion (sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte).

Zepatier[®] ist zur Behandlung der chronischen Hepatitis vom Genotyp 1 und 4 zugelassen. Um die Zielpopulation zu ermitteln wird die Genotypverteilung nach Hüppe et al. (2008) angewendet: Auf Genotyp 1 entfallen 61,7 % und auf Genotyp 4 ein Anteil von 3,2% der Patienten (4). Zepatier[®] ist somit zur Behandlung von 64,9 % der HCV-infizierten Patienten zugelassen. Dem folgend werden in Summe 34,14 % für die nicht von der Zulassung von Zepatier umfassten Genotypen 2, 3, 5 und 6 von den oben ermittelten Zielpopulationen abgezogen:

Insgesamt ergeben sich mit einer Prävalenz von 0,5 % eine **Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Genotyp 1 und 4) von 222.994 erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion**. Diese Angabe beinhaltet sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten. Legt man Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % zugrunde, wären 133.796 bis 267.593 erwachsene Personen mit HCV infiziert.

Aus **GKV-Perspektive** ergeben sich analog zu den oben beschriebenen Rechnungen bei einer Prävalenz von 0,5 % eine Anzahl von 194.854 erwachsenen HCV Infizierten (**Genotyp 1 und 4**) über 18 Jahren. Diese Angabe schwankt bei Prävalenzen von 0,3 % bis 0,6 % in Bereich von 116.912 bis 233.825 erwachsener GKV-Versicherter mit chronischer HCV-Infektion (sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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
EBR/GZR	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)	beträchtlich	58.686 erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1 und 4) (Prävalenz: 0,5 %) Basierend auf Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % ergibt sich ein Bereich von: 35.212 bis 70.423
EBR/GZR	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)	erheblich	124.115 erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1 und 4) (Prävalenz: 0,5 %) Basierend auf Prävalenzraten von 0,3 % bis 0,6 % ergibt sich ein Bereich von: 74.469 bis 148.938
EBR/GZR	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD 4-5) (Fragestellung 6)	beträchtlich	Weniger als 1000 * erwachsene Patienten mit chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1 oder 4) und chronischer Nierenerkrankung (CKD 4-5)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung *In den folgenden Kapiteln wird eine Anzahl von 1000 Patienten verwendet, um die Berechnungen der Kosten durchzuführen			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 GKV-versicherten Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, basiert auf klinischen Daten. Darüber hinaus werden diese Zahlen mit den vom G-BA selbst benannten Patientenzahlen aus den Beschlüssen zur Frühen Nutzenbewertung von Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Ledipasvir in Kombination mit Sofosbuvir sowie Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir mit und ohne Dasabuvir in Relation gesetzt.

Häufigkeit von Genotypen

Nach einer repräsentativen Publikation finden sich 6 verschiedene **Genotypen des Hepatitis C-Virus in Deutschland** (4). Demnach wird für das vorliegende Dossier ein Anteil von 61,7 % an Genotyp 1 sowie von 3,2 % an Genotyp 4 verwendet. Diese Verteilung deckt sich mit den vom G-BA verwendeten Angaben.

Unterscheidung Genotyp 1 nach Subtyp 1a und 1b

Im vorliegenden Dossier ist eine Unterteilung nach Genotyp 1a und 1b nötig. Die kürzlich erschienen Leitlinie der EASL empfiehlt eine Unterscheidung gerade von vorbehandelten HCV infizierten Patienten nach Genotyp 1 Subtyp 1a und 1b vor Initiierung einer Therapie ((68)). Die teilweise sehr alten Angaben aus kleinen Studien schwanken hierzu: So wurden in einer kleinen deutschen Studie, die ihre Teilnehmer vorwiegend im Norden Deutschlands und im Frankfurter Raum rekrutierte, 208 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 375 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b ermittelt (100). Eine andere Erhebung der Genotyp-Subtypen ergab 143 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 175 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (101). Eine Arbeit aus dem Jahr 2012, die allerdings auf 305 Patienten zurückgreift, die zwischen 1997 und 2010 therapiert worden sind, ermittelte 91 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 204 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (102). Neuere Daten zeigen für Deutschland, dass der Genotyp 1b gegenüber Genotyp 1a dominant vertreten ist (69). Aufgrund der vorliegenden Daten wird zur Vereinfachung nachfolgend ein gemittelter Anteil von 33 % für Genotyp 1a und 67 % für Genotyp 1b verwendet.

Viruslast

Der Fachinformation von Zepatier folgend, ist bei einigen Patienten eine Unterteilung nach Viruslast vor Initiierung der Therapie nötig. Bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1a- sowie Genotyp 4- Infektion ist grundsätzlich eine 12-wöchige Therapie indiziert. Bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden.

Repräsentative Studien zur Ausgangsviruslast liegen nicht vor, sodass zur Quantifizierung auf die Daten der klinischen Studien zu Elbasvir/Grazoprevir zurückgegriffen wird. Fasst man die Daten aller Patienten der Elbasvir/Grazoprevir-Studien, die der EMA vorgelegt worden sind, zusammen, ergibt sich ein Anteil der Patienten mit einer Ausgangsviruslast von < 800.000 IE/ml von 22 %. Dieser Anteil ist vergleichbar mit den Anteilen, die sich aus den in den jeweiligen Dossiers zur Frühen Nutzenbewertung vorgelegten Studiendaten von Harvoni, Viekirax und Sovaldi ergeben (siehe Tabelle 3-7, (103-105)). Zur Vereinfachung wird im Folgenden in diesem Dossier von einem Anteil von 20 % für Patienten mit einer Viruslast von < 800.000 IE/ml und dementsprechend einem 80 %-igem Anteil von Patienten

mit einer Viruslast von > 800.000 IE/ml ausgegangen. Die so ermittelten Anteile des Parameters Viruslast werden auch für Subgruppenanalysen bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b verwendet.

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit Genotyp-1a-HCV-Infektion mit einer Viruslast von > 800.000 IE/ml

GT 1a < 800.000 IE/ml	Studien Elbasvir/Grazoprevir (EMA)	22 %
	Harvoni-Dossier	16,75 % *
	Viekirax-Dossier	15,73 %
	Sovaldi-Dossier	20,90 %
GT 1a > 800.000 IE/ml	Studien Elbasvir/Grazoprevir (EMA)	78 %
	Harvoni-Dossier	83,25 % *
	Viekirax-Dossier	84,27 %
	Sovaldi-Dossier	79,10 %
* Im Harvoni-Dossier werden hohe und niedrige Viruslast nur für Genotyp 1 gesamt angegeben. Eine Unterteilung in Genotyp 1a und Genotyp 1b erfolgt nicht. EMA: European Medicines Agency; GT: Genotyp		

Unterscheidung nach NS5A-RAV

Durch den Einsatz von neuen DAAs erzielt man hohe SVR-Raten (> 90 %), jedoch führen präexistente RAVs zu einer Reduktion der SVR (106). Jüngere Untersuchungen haben diese RAVs charakterisiert und geben den prozentualen Anteil von NS5A-RAVs in der vorliegenden Studienpopulation vor Beginn einer Therapie mit 11 % bzw. 13 % an (107-109). Bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern, sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden. Den prozentualen Anteil der Patienten mit Infektion vom Genotyp 1a mit NS5A-RAV zu Baseline konkretisiert die Fachinformation von Zepatier (67): „Die Gesamtprävalenz GT1a-infizierter Patienten, die bei Baseline RAVs in NS5A aufwiesen, betrug in den gepoolten Analysen 7 % (55/825).“

Zur Ermittlung von RAVs steht in Deutschland kein standardisiertes Testverfahren zur Verfügung, noch ist solch ein Test in die Erstattung eingeschlossen. Von einer systematischen Testung auf HCV Resistenzen vor Behandlung wird auch in der kürzlich erschienen Leitlinie der EASL abgeraten, da keine standartisierten Tests vorliegen (68). Da bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml **und/oder** Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV sollte eine verlängerte Behandlung in Betracht gezogen werden, wird in diesem Dossier der Parameter Ausgangsviruslast verwendet. Die Viruslast wird standardmäßig im deutschen Versorgungsalltag ermittelt und bildet so die deutsche Versorgungsrealität ab. Im Dossier wird dementsprechend auf eine Unterteilung

nach NS5A-RAV, die die Aktivität von Elbasvir um mindestens den Faktor 5 verringert, verzichtet.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder einer spezifischen NS5A-RAV können laut Fachinformation für 12 Wochen mit Zepatier behandelt werden. Der behandelnde Arzt sollte bei den genannten Patienten jedoch eine 16-wöchige Behandlung mit Zepatier in Kombination mit Ribavirin in Betracht ziehen. Wie hoch der Anteil der Patienten ist, die eine 16-wöchige Behandlung erhalten, kann zurzeit nicht genau beziffert werden, da die Therapieverlängerung die Entscheidung des Arztes ist. MSD nimmt an, dass die behandelnden Ärzte sich in 95 % der Fälle für eine 12-wöchige Therapie entscheiden und somit nur 5 % der Patienten HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder einer spezifischen NS5A-RAV eine 16-wöchige Therapie mit Zepatier in Kombination mit Ribavirin erhalten. Analog wird auch für Patienten mit Genotyp 4 Infektion und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml von einem 5 % Anteil ausgegangen, die eine 16-wöchige Therapie mit Zepatier in Kombination mit Ribavirin erhalten.

Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD)

Eine genaue Quantifizierung der Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 mit chronischer HCV-Infektion ist schwierig. Nur wenige Arbeiten geben Anhaltspunkte: die meisten beziehen sich auf Registerdaten, oft fehlen hierbei die Unterteilungen der Schweregrade oder es werden nur Daten von bestimmten Altersgruppen berichtet, die die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung überschätzen. Dazu kommen noch unterschiedliche Methoden zur Ermittlung der CKD Stadien, die –je nach Methode– deutlich abweichende Ergebnisse liefern (110).

Im Rahmen der DEGS1 Studie wurde für Deutschland die Jahre 2008 bis 2011 eine Prävalenz einer $eGFR < 60$ mL/min/1,73 m² von etwa 2,3 % für Menschen im Alter von 18–79 Jahren ermittelt (111). Allerdings wurde die glomerulären Filtrationsrate (eGFR) aus Serumkreatinin und Cystatin-C (CKD-EPI-Formel) sowie eine semiquantitative Albuminurie-Bestimmung geschätzt, was die Ergebnisse potenziell verzerren könnte.

Für Europa wurden kürzlich deutlich unterschiedliche Prävalenzraten der CKD berichtet. Die Arbeit stellt europäische Daten aus insgesamt 19 Studien vor, insgesamt drei davon wurden in Deutschland durchgeführt (110). Die deutsche Studie ESTER ist eine Erhebung von Allgemeinärzten, sodass hieraus keine Ableitungen erfolgten. Dagegen konnten aus den beiden Populationsregistern SHIP und ActiFE Prävalenzraten der CKD der Schweregrade 3-5 kumuliert berichtet werden; Aussagen, ob zusätzlich zur CKD der Stadien 3-5 eine HCV-Infektion bei den Patienten vorlag, erfolgten nicht. In der SHIP-Studie wurde eine Prävalenz der CKD der Stadien 3-5 von 5,9% für 20-74 Jährige berichtet. Betrachtet man innerhalb der SHIP-Studie nur ältere Patienten (Altersgruppe 65-74 Jahre) wurde eine Prävalenzrate der CKD 3-5 von ca. 25% berichtet. Die Studie ActiFE beschrieb eine ähnliche Prävalenz der CKD 3-5 in der Altersklasse 65-74 von ca. 20%. Wie hoch der Anteil der hier im Fokus stehenden CKD Stadien 4 und 5 war, wurde nicht separat berichtet. MSD geht allerdings

davon aus, dass der größte Anteil auf Patienten mit einer CKD Stadium 3 entfällt. Die Autoren der Studie weisen auf diverse Verzerrungspotenziale durch unterschiedliche Messmethoden oder auch heterogene Patientenpopulationen hin, sodass die Angaben der Studie überschätzt sein können.

Eine weitere kürzlich erschienene Publikation gibt unterschiedliche HCV-Prävalenzen bei deutschen Dialysepatienten, also Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, über einen mehrere Jahre umfassenden Zeitraum an. Für die Zeiträume 1998-2001 sowie 2002-2004 wird für Deutschland eine gleichbleibende HCV-Prävalenz von 4,2 % bei Dialysepatienten angegeben. Zwischen 2005-2008 sank diese auf 3,8 % ab, um im Zeitraum 2009-2011 sogar auf 2,9 % abzusinken. Im aktuellsten erhobenen Zeitraum von 2012-2014 wurde für deutsche Dialysepatienten eine HCV-Prävalenz von 4,5 % ermittelt. (112).

Das Forschungsnetzwerk Verband Deutsche Nierenzentren hat zusammen mit dem WiNe (Wissenschaftliches Institut für Nephrologie) in ein Register bereits 15.000 Dialysepatienten vom CKD Stadium 5 eingeschlossen (113). Wie viele dieser eingeschlossenen CKD-Patienten zusätzlich mit HCV infiziert sind, ist nicht bekannt. Legt man behelfsmäßig die von Bieber et al. ermittelten Prävalenzraten von 2,9 % als Minimum bzw. 4,5 % als Maximum bei den dokumentierten 15.000 Dialysepatienten an, würde es in Deutschland 435 bis 675 HCV-infizierte Dialysepatienten geben (112). Legt man die in diesem Dossier verwendete allgemeine Prävalenzrate der HCV von 0,5 % an diese Dialysepatienten an, würden sich lediglich 75 Patienten mit CKD Stadium 5 und HCV ergeben. Eine Aussage, wie viele Patienten in Deutschland eine chronische Nierenerkrankung mit Stadium 4 entwickelt haben und zusätzlich eine HCV-Infektion haben, ist leider zurzeit nicht möglich. Für dieses Dossier wird eine Anzahl von weniger als 1.000 HCV-Patienten mit einer CKD 4 bis 5 angenommen.

Die folgenden Parameter werden nur noch als Subgruppenmerkmale analysiert:

Zirrhose

Aus einer deutschen epidemiologischen Studie lässt sich ermitteln, dass bei 6,6 % der HCV infizierten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (4). Der Fachinformation von Elbasvir/Grazoprevir folgend führt die Zirrhose zu keiner speziellen Dosierangabe (67). Entscheidend sind bei Elbasvir/Grazoprevir nicht der Zirrhosestatus, sondern der Subgenotyp und bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 4 zusätzlich die Viruslast vor Initiierung der Therapie bzw. das Vorhandensein von NS5A-RAVs bei Patienten mit Genotyp 1a-HCV-Infektion (114).

Behandlungsstatus

In der Vergangenheit wurde zwischen **therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten** unterschieden. Repräsentative Studien liegen hierzu nicht vor. Zur Aufteilung der Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 nach Behandlungsstatus legte der G-BA bereits in den Beschlüssen zu Boceprevir (Beschlussfassung 01.03.2012) und Telaprevir (Beschlussfassung 29.03.2012) ein Verhältnis von ca. 33 % Therapienaiven und 67 % Therapieerfahrenen fest

(115, 116). Er beziffert zudem diese (diagnostizierten Patienten) mit 14.700 Therapienaiven sowie 43.500 Therapieerfahrenen. Eine genauere Quantifizierung des Genotyps 4 und dessen Unterscheidung in therapienaive und therapieerfahrene Patienten erfolgte bisher nicht. Der G-BA bezifferte im Verfahren zu Sofosbuvir/Ledipasvir die Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit 3.000 Patienten.

Im vorliegenden Dossier ist keine Unterscheidung nach Behandlungsstatus nötig, sie wird allerdings im Rahmen von Subgruppenanalysen für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 1b dargestellt.

HIV-koinfizierte Patienten

Der Anteil von HIV-HCV-koinfizierten Patienten wird in der Publikation von Hüppe et al. 2008 (4) mit 4,7 % angegeben. Der Fachinformation von Elbasvir/Grazoprevir folgend führt die HIV-Koinfektion zu keiner speziellen Dosisanpassung. Entscheidend sind bei Elbasvir/Grazoprevir nicht mehr die HIV-HCV-Koinfektion, sondern der (Sub-)Genotyp bzw. die Ausgangsviruslast (67).

Berechnung der Populationen, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird:

Insgesamt errechnet sich eine GKV-Zielpopulation für Zepatier[®] von 194.854 Patienten. Diese Angabe beinhaltet sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten. Nimmt man eine Diagnoserate von ca. 25% an (39), würde sich ein diagnostizierter Patientenpool Genotyp 1 und 4 Infizierte von ca. 49.000 Patienten ergeben.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Fragestellung 1)

Die GKV-Zielpopulation für Zepatier beträgt 194.854 Patienten. Dies umfasst sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4. Der Genotyp 1 stellt mit 61,7 % aller HCV-Infektion in Deutschland den größten Anteil dar. Es wird eine Verteilung der Subgenotypen GT1a und GT1b von 33 % zu 67 % in diesem Dossier verwendet. Für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder einer spezifischen NS5A-RAV kann eine 16-wöchige Behandlung mit Zepatier in Kombination mit Ribavirin in Betracht gezogen werden. Wie oben bereits diskutiert, wird ein 5 %iger Anteil dieser Patienten angenommen, die über einen Zeitraum von 16 Wochen therapiert werden. Eine Unterscheidung nach NS5A-RAV wird nicht im Folgenden dargestellt, da diese Testung nicht dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Somit ergeben sich in Fragestellung 1 insgesamt 58.686 Patienten (diagnostiziert und nicht diagnostiziert). Legt man abschließend noch die oben bereits beschriebene Diagnoserate von 25 % an, ergeben sich 14.672 diagnostizierte Patienten, für die Zepatier einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Fragestellung 3)

Die GKV-Zielpopulation für Zepatier beträgt 194.854 Patienten. Dies umfasst sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4. Der Genotyp 1 stellt mit 61,7% aller HCV-Infektion in Deutschland den größten Anteil dar (4). Wie oben dargestellt, wird eine Verteilung der Subgenotypen GT1a und GT1b

von 33°% zu 67°% in diesem Dossier verwendet. Somit ergeben sich in Fragestellung 3 insgesamt 124.115 Patienten (diagnostiziert und nicht diagnostiziert). Legt man abschließend noch die oben bereits beschriebene Diagnoserate von 25°% an, ergeben sich 31.029 diagnostizierte Patienten, für die Zepatier einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD 4-5) (Fragestellung 6)

Die GKV-Zielpopulation für Zepatier beträgt 194.854 Patienten. Dies umfasst sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4. Der Genotyp 1 stellt mit 61,7°% aller HCV-Infektion in Deutschland den größten Anteil dar (4), Genotyp 4 Infektionen sind mit einem Anteil von 3,2 % relativ selten. Wie bereits oben ausgeführt, liegen nur wenige Zahlen zu Patienten mit CKD 4 und 5 vor. Einzig aus einem Register lassen sich Hinweise auf die Anzahl von dialysepflichtigen Patienten (CKD Stadium 5) schließen. In diesem Dossier wird behelfsweise eine Anzahl von weniger als 1000 Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung (CKD 4-5) angenommen. Somit ergeben sich in Fragestellung 6 insgesamt weniger als 1000 Patienten (diagnostiziert und nicht diagnostiziert). Legt man abschließend noch die oben bereits beschriebene Diagnoserate von 25°% an, ergeben sich weniger als 250 Patienten, für die Zepatier einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt. Zur Berechnung der Kosten wird vereinfacht im Folgenden von 1.000 Patienten ausgegangen.

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.

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind ausgewählter Literatur und den oben zitierten Quellen entnommen. Folgende Leitlinien wurden berücksichtigt: DGVS- und EASL-Leitlinien. Angaben zur Epidemiologie stammen aus Veröffentlichungen des RKI sowie der oben zitierten Literatur und G-BA-Beschlüssen zu anderen HCV-Medikamenten in der Frühen Nutzenbewertung.

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. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
2. Wolfram I, Petroff D, Batz O, Jedrysiak K, Kramer J, Tenckhoff H, et al. Prevalence of elevated ALT values, HBsAg, and anti-HCV in the primary care setting and evaluation of guideline defined hepatitis risk scenarios. *J Hepatol*. 2015;62(6):1256-64.
3. Alter MJ. Prevention of Spread of Hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:93-8.
4. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10 326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008;46:34-44.
5. Robert Koch Institut (RKI). HIV, Hepatitis B und C bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. URL: <http://www.hivandmore.de/archiv/2015-4/hiv-hepatitis-b-und-c-bei-injizierenden-drogengebrauchenden-in-deutschland.shtml>. Zugriff am: 02.11.2016.
6. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of Synergy Between Alcohol and Hepatitis C Virus. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41:761–72.
7. Robert Koch Institut (RKI). Virushepatitis C im Jahr 2014. *Epidemiologisches Bulletin*. 2015;30:289-302.
8. Robert Koch Institut R. Virushepatiden in Jahr 2015. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016.
9. Buggisch P, Petersen J, Urlea-Schön I, Rossol S, Möller B, Heyne R, et al. High Prevalence of Chronic Hepatitis C in 8099 Patients with Migration Background Living in Germany (Abstract). *Journal of Hepatology*. 2013;58:229–407.
10. Caruntu FA, Benea L. Acute hepatitis C virus infection: Diagnosis, pathogenesis, treatment. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2006;15(3):249-56.
11. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet*. 2008;372(321-332).
12. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):35-46.
13. Robert Koch Institut (RKI). RKI-Ratgeber für Ärzte Hepatitis C. Stand: 2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.htm. Zugriff am: 02.11.2016.

14. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-68.
15. 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.
16. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC, Trent Hepatitis CSG. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut.* 2004;53(3):451-5.
17. Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2004;42:707-13.
18. Pearlman BL. Hepatitis C virus infection in African Americans. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2006;42(1):82-91.
19. Cross TJS, Quaglia A, Hughes S, Joshi D, Harrison PM. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2009;16(7):492-9.
20. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2005;42(1):41-6.
21. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trepo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2010;8(11):924-33.
22. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international.* 2013;110(6):85-91.
23. 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. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2010;48:289–351.
24. Berenguer M, Ferrel L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *Journal of Hepatology.* 2000;32:673-84.
25. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *The New England journal of medicine.* 1996;334(13):815-20.
26. Saab S, Niho H, Comulada S, Hiatt J, Durazo F, Han S, et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2005;25(5):940-5.
27. Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabasés JM, Medina M, Angel Casado M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2005;42:639–45.
28. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2003;9(4):331-8.
29. Sweeting MJ, De Angelis D, Brant LJ, Harris HE, Mann AG, Ramsay ME. The burden of hepatitis C in England. *J Viral Hepat.* 2007;14(8):570-6.

30. Sypsa V, Touloumi G, Papatheodoridis GV, Tassopoulos NC, Ketikoglou I, Vafiadis I, et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *J Viral Hepat.* 2005;12(5):543-50.
31. Cacouba P, Gragnanie L, Comarmonda C, Zignegoe AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease.* 2014;46:165-73.
32. Terrault NA. Hepatitis C virus and liver transplantation. *Seminars in gastrointestinal disease.* 2000;11(2):96-114.
33. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hürter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology.* 1998;28(6):1687-95.
34. El-Sareg HB. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2002;36:74-83.
35. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine.* 2001;345(1):41-52.
36. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet.* 2006;368:938-45.
37. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008;48(2):200-7.
38. Neal KR. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut.* 2007;56(8):1098-104.
39. Colvin HM, Mitchell AE. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. 2010.
40. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut.* 2003;52(12):1784-7.
41. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:507-11.
42. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008;135(3):821-9.
43. Lu Y, Andonov A, Wong DKH. Hepatitis C Virus Late Relapse after Sustained Virologic Response from Interferon and Ribavirin Treatment as Confirmed by RNA Sequencing. *Journal of Clinical Microbiology.* 2014;52(1):367-9.
44. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A Sustained Virologic Response Reduces Risk of All-Cause Mortality in Patients With Hepatitis C. *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY.* 2011;9:509-16.
45. Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Liver-Related Complications and Mortality in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus *HEPATOLOGY.* 2009;50(2):407-13.
46. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C – an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:840-50.

47. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *Journal of Hepatology*. 2008;49(2):175-83.
48. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729-38.
49. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol*. 2007;46(2):206-12.
50. Lawson A, Hagan S, Rye K, Taguri N, Ratib S, Zaitoun AM, et al. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 2007;47(1):37-45.
51. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshoj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol*. 2010;53(1):36-42.
52. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol*. 2007;46(3):459-65.
53. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8:280–8.
54. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained Virologic Response Prevents the Development of Esophageal Varices in Compensated, Child-Pugh Class A Hepatitis C Virus–Induced Cirrhosis. A 12-Year Prospective Follow-up Study. *Hepatology*. 2010;51(6):2069-76.
55. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2010;52(5):652-7.
56. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Jr., Perrillo RP, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*. 1989;321(22):1501-6.
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*. 2002;347(13):975-82.
58. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Pegylated Interferon Alfa-2b to Interferon Alfa-2b as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34(2):395-403.
59. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):958-65.
60. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(21):1485-92.

61. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology*. 2004;99(7):1298-305.
62. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;332(22):1457-62.
63. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*. 1998;352(9138):1426-32.
64. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *The New England journal of medicine*. 2000;343(23):1666-72.
65. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology*. 2015;63(1):199-236.
66. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol*. 2015;7(2):213-25.
67. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
68. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>. Zugriff 02.11.2016.
69. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
70. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 2009;361(6):580-93.
71. AbbVie. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
72. AbbVie. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: August 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
73. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
74. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Sovaldi ® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
75. Bristol-Myers Squibb (BMS). Fachinformation Daklinza® Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
76. Janssen-Cilag. Fachinformation Olysio® Filmtabletten (Simeprevir). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
77. World Health Organization (WHO). Hepatitis C Fact sheet N°164. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Zugriff am: 02.11.2016. 2016.

78. 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. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11(11):1215-20.
79. 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). *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:707–15.
80. 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. *Gesundheitswesen*. 1999;61:110-4.
81. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Seminars in liver disease*. 2000;20(1):1-16.
82. Schlosser B, Domke D, Möckel M, Biermer M, Fülöp B, Wiedenmann B, et al. High Prevalence of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in a German Metropolitan Area: a Prospective Screening Analysing 7683 Patients (Abstract). 2009. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. URL: http://ac.els-cdn.com/S0168827809604177/1-s2.0-S0168827809604177-main.pdf?_tid=2fe8755e-bed2-11e5-b9c8-00000aacb35e&acdnat=1453224746_e7337e38407aa5191fd9d3e2647af064. Zugriff am: 02.11.2016.
83. Vermehren J, Elanjimattom S, Berger A, Marzi I, Lehmann R, Zeiher A, et al. High prevalence of hepatitis C virus (HCV) antibodies in patients visiting the accident and emergency department of the J. W. Goethe University Hospital, Frankfurt/Main. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48:1008.
84. Sarma N, Steffen G, Bremer V, Zimmermann R. Bestandsaufnahme und Bewertung der epidemiologischen Datenlage zu viralen Hepatitiden B und C in Deutschland (HEP-Epi). *Sex, Blut und Infektionen - Aktuelle Forschung zu HIV, STI und Hepatitis am Robert Koch Institut*. 11./12.12.2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Institut/OrgEinheiten/Abt3/FG34/Fachtagung_12-2014_Download_01.pdf?_blob=publicationFile. Zugriff am: 02.11.2016.
85. 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.
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Daclatasvir. 19.02.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dasabuvir. 16.07.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 16.07.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Simeprevir. 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
 90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Sofosbuvir. 17.07.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
 91. Hüppe D, Wiebner B, Wedemeyer H. Das Deutsche Hepatitis C-Register: erste Daten! HepNet Journal. 2015;Sonderausgabe(9. Jahrgang):12-3.
 92. 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 journal of gastroenterology. 2012;18(12):1339-47.
 93. Robert Koch Institut (RKI). Virushepatitis C im Jahr 2013. Epidemiologisches Bulletin. 2014;31:275-88.
 94. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung 2015. URL: www.destatis.de. Zugriff am: 02.11.2016.
 95. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. URL: <https://www.destatis.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
 96. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, Familienstand und Religionszugehörigkeit. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Zensus/ZensusBuLa5121101119004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 02.11.2016.
 97. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
 98. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) - Alter: Unter 15 Jahre. URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
 99. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl) - Alter: 15 bis unter 20 Jahre. URL: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am: 02.11.2016.
 100. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological Dynamics of Hepatitis C Virus among 747 German Individuals: New Subtypes on the Advance. Journal of Clinical Microbiology. 2002;40(5):1866–8.
 101. 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. Journal of medical virology. 2000;60(2):122-5.

102. 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. *Journal of medical virology*. 2012;84(8):1208-16.
103. AbbVie. Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). Stand: Januar 2015. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-761/2015-01-19_Modul4A_Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir.pdf.
104. GILEAD Sciences GmbH. Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Stand: November 2014. Zugriff am: 02.11.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-714/2014-11-20_Modul4A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf.
105. GILEAD Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 17.01.2014. Zugriff 02.11.2016. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>.
106. Dietz J, Susser S, Pfeiffer KP, Vermehren J, Berkowski C, Perner D, et al. Berücksichtigung viraler Resistenzen zur Optimierung der direkt antiviralen Therapie von Patienten mit chronischer Genotyp 1 Hepatitis C Virusinfektion (Abstract). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2015.
107. Black S, Pak P, Ingravallo P, MsMonagle P, Chase R, Shaughnessy M, et al. RESISTANCE ANALYSIS OF VIROLOGIC FAILURES IN HEPATITIS C GENOTYPE 1 INFECTED PATIENTS TREATED WITH GRAZOPREVIR/ELBASVIR +/- RIBAVIRIN: THE C-WORTHY STUDY (Abstract). *J Hepatol*. 2015;62:667-8.
108. Reddy KR, Beavers KL, Gordon S, Harrison S, Reau N, Yozviak J, et al. EFFECT OF BASELINE FACTORS ON RESPONSE TO THE FIXED-DOSE COMBINATION OF DACLATASVIR (DCV), ASUNAPREVIR (ASV) AND BECLABUVIR (BCV) IN NON-CIRRHOTIC PATIENTS WITH HCV GENOTYPE 1 INFECTION (Abstract). *J Hepatol*. 2015;62:676-7.
109. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, Martin R, Zeuzem S, et al. THE PREVALENCE AND THE EFFECT OF HCV NS5A RESISTANCE ASSOCIATED VARIANTS IN SUBJECTS WITH COMPENSATED CIRRHOSIS TREATED WITH LEDIPASVIR/SOFOSBUVIR +/- RBV. *J Hepatol*. 2015;62:620.
110. Brueck K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Volzke H, Arnlov J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(7):2135-47.
111. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. Prävalenz der eingeschränkten Nierenfunktion - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). DOI: 10.3238. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016;113:85-91.
112. Bieber B, Goodkin DA, Nwankwo C, Arduino JM, Akiba T, Jadoul M, et al. Hepatitis C Prevalence and Clinical Outcomes in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (Abstract 52nd ERA-EDTA Congress). *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(Supplement 3):iii303-iii32.
113. Wissenschaftliches Institut für Nephrologie (WiNe). CKD 3-4 Register-Studie - Informationsflyer. URL: [http://www.dnev.de/files/file/vdn-flyer1003\(1\).pdf](http://www.dnev.de/files/file/vdn-flyer1003(1).pdf). Zugriff am: 02.11.2016.

114. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-099. Grazoprevir/Elbasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Datum des Gesprächs: 09.10.2015.
115. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir vom 1. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf. Zugriff: 02.11.2016.
116. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir vom 29. März 2012. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf. Zugriff: 02.11.2016.

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.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Zielpopulation				
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 16 Wochen	84 oder 112
Zielpopulation: Subpopulationen				
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 8, 12 oder 24 Wochen	56, 84 oder 168
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion ^a	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral DSV: 2 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV^b				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 16 Wochen	112
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 8 oder 12 oder 24 Wochen	56, 84 oder 168
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84

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)
	(HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	DSV: 2 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral		
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 8 oder 12 oder 24 Wochen	56, 84 oder 168
OMV/PTV/r + DSV ^a	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral DSV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4				
EBR/GZR	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84

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)
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 16 Wochen	112
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 oder 24 Wochen	84 oder 168
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	CKD-Patienten	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	1 Zyklus von 12 Wochen	84
BSC	CKD-Patienten	entfällt	entfällt	entfällt
* Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.				
^a OMV/PTV/r ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (1).				
^b Vorliegen bestimmter resistenzassoziierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).				
BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5A: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: resistenzassozierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-8 angegebenen Behandlungsmodi und Behandlungsdauern wurden auf Basis der jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Behandlungsmodus und Therapiedauer von Elbasvir/Grazoprevir

Die Behandlungsdauer mit Elbasvir/Grazoprevir (Zepatier[®]) beträgt für die meisten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 12 Wochen. Einzig bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 4 gibt es abweichende Empfehlungen: Bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern

sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml sollte eine Behandlung mit Zepatier über 16 Wochen plus Ribavirin zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung ist Ribavirin kontraindiziert, daher werden diese Patienten, unabhängig von der Ausgangsviruslast und NS5A-RAVs über 12 Wochen ohne Ribavirin behandelt (2).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Ledipasvir/Sofosbuvir

Für die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir richtet sich die Behandlungsdauer und Notwendigkeit einer Kombination mit Ribavirin nach dem HCV Genotyp, dem Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein einer Leberzirrhose und dem Status der HCV-Vorbehandlung (3). Im Folgenden wird nur auf die für dieses Dossier relevanten Genotypen eingegangen.

Nicht-zirrhotische Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4 werden 12 Wochen behandelt, wobei bei therapienaiven Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 eine Verkürzung auf 8 Wochen in Betracht gezogen werden kann. Bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung sind entweder eine 12-wöchige Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder eine 24-wöchige Ledipasvir/Sofosbuvir-Monotherapie in Betracht zu ziehen (3).

Patienten mit kompensierter Zirrhose und einer HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4 werden für 12 Wochen in Kombination mit Ribavirin oder für 24 Wochen mit einer Harvoni-Monotherapie behandelt. Bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, kann laut Harvoni-Fachinformation eine 12-wöchige Ledipasvir/Sofosbuvir-Therapie (ohne Ribavirin) in Betracht gezogen werden (3).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- Dasabuvir

Für die Behandlung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir richtet sich die Behandlungsdauer und die Notwendigkeit einer Kombination mit DSV und/oder Ribavirin nach dem HCV Genotyp und dem Vorhandensein/Nicht-Vorhandensein einer Leberzirrhose (4). Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist ausschließlich für Patienten ohne Leberzirrhose zVT, daher wird im Folgenden nur auf diese Patientenpopulationen eingegangen. Die in der Tabelle angegebenen Behandlungsmodi beziehen sich ebenfalls **nur auf Patienten ohne Zirrhose**, außer für Patienten mit Genotyp 1b-Infektion: hier ist eine 12wöchige Behandlung mit OMV+PTV/r+DSV sowohl für Patienten mit GT1b-Infektion ohne Zirrhose als auch mit kompensierter Zirrhose indiziert.

Für Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1a oder einem unbekanntem Genotyp-1-Subtyp bzw. einem gemischtem Genotyp 1-Infektion wird eine 12-

wöchige Therapie mit einer Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir und Ribavirin empfohlen (4).

Für Patienten mit und ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1b wird eine 12-wöchige Therapie mit einer Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und DSV empfohlen (4).

Für Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-Infektion des Genotyp 4 wird eine 12-wöchige Therapie mit einer Kombination von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Ribavirin empfohlen (4).

Behandlungsmodus und Therapiedauer für Sofosbuvir:

Für die Behandlung mit Sofosbuvir richtet sich die Behandlungsdauer und die Notwendigkeit einer Kombination mit Peginterferon alpha und Ribavirin nach dem HCV-Genotyp, negativen prädiktiven Faktoren und der Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alpha (5). Da Sofosbuvir in diesem Dossier nur für Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 als zVT herangezogen wird, wird im Folgenden nur auf diese Patienten eingegangen.

Für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine 12-wöchige Kombinationstherapie von Sofosbuvir mit Peginterferon alpha + Ribavirin empfohlen, wobei eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen zu erwägen ist, insbesondere für Patienten mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, Interleukin 28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alpha und Ribavirin) assoziiert waren (5).

Für Patienten, die für eine Therapie mit Peginterferon alpha ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Peginterferon alpha haben, kann eine 24-wöchige Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin eingesetzt werden (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zielpopulation			
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	EBR/GZR: 84 oder 112 RBV: 112
Zielpopulation: Subpopulationen			
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen)			
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	EBR/GZR: 84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	LDV/SOF: 56 oder 84 oder 168 RBV: 84
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion ^a	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral DSV: 2 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	OMV/PTV/r: 84 DSV: 84 RBV: 84
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2a: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2b: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV^b			
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	EBR/GZR: 112 RBV: 112
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	LDV/SOF: 56 oder 84 oder 168 RBV: 84
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral DSV: 2 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	OMV/PTV/r: 84 DSV: 84 RBV: 84
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2a: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2b: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen)			
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	EBR/GZR: 84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	LDV/SOF: 56 oder 84 oder 168 RBV: 84
OMV/PTV/r + DSV ^a	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral DSV: 2 x täglich, oral	OMV/PTV/r: 84 DSV: 84
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2a: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2a: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	SOF: 1 x täglich, oral Peg-IFN-2b: 1 x wöchentlich, Injektion RBV: 2 x täglich, oral	SOF: 84 oder 168 Peg-IFN-2b: 12 oder 24 RBV: 84 oder 168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4			
EBR/GZR	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	EBR/GZR: 84
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	LDV/SOF: 84 oder 168 RBV: 84
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	OMV/PTV/r: 84 RBV: 84
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml			
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	EBR/GZR: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	EBR/GZR: 112 RBV: 112
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	LDV/SOF: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	LDV/SOF: 84 oder 168 RBV: 84
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	OMV/PTV/r: 1 x täglich, oral RBV: 2 x täglich, oral	OMV/PTV/r: 84 RBV: 84
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen)			
EBR/GZR	CKD-Patienten	EBR/GZR: 1 x täglich, oral	EBR/GZR: 84
BSC	CKD-Patienten	entfällt	entfällt
<p>* Patienten mit schwerer renaler Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.</p> <p>^a OMV/PTV/r ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (1).</p> <p>^b Vorliegen bestimmter resistenzassoziierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5a: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
Zielpopulation				
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	84 oder 112	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag 5 Tabletten RBV = 1.000 mg / Tag	84 Tabletten = 4.200 mg EBR / 8.400 mg GZR Oder 112 Tabletten = 5.600 mg EBR / 11.200 mg GZR RBV: 0 oder 112 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Zielpopulation: Subpopulationen				
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	84	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag	84 Tabletten = 4.200 mg EBR / 8.400 mg GZR
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	56, 84 oder 168	1 Tablette LDV/SOF = 90 mg / 400 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	56, 84 oder 168 DDD 1 DDD = 1 Applikationsform, oral (90 mg / 400 mg) RBV: 0 oder 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion ^a	84	2 Tabletten OMV/PTV/r = 25 mg / 150 mg / 100 mg / Tag 2 Tabletten DSV = 500 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	OMV/PTV/r: 84 DDD 1 DDD = 2 Applikationsformen, oral (2 x 12,5 mg / 75 mg / 50 mg) DSV: 84 DDD 1 DDD = 0,5g, oral RBV: 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2a: 0, 83 oder

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)
			1 Injektion Peg-IFN-2a = 180 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	166 DDD 1 DDD = 26 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag 1 Injektion Peg-IFN-2b = 120 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2b: 0, 96 oder 192 DDD 1 DDD = 15 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV^b				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	112	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag 5 Tabletten RBV = 1.000 mg / Tag	112 Tabletten = 5.600 mg EBR / 11.200 mg GZR RBV: 112 DDD 1 DDD = 1 g, oral
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	56, 84 oder 168	1 Tablette LDV/SOF = 90 mg / 400 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	56, 84 oder 168 DDD 1 DDD = 1 Applikationsform, oral (90 mg / 400 mg) RBV: 0 oder 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder	84	2 Tabletten OMV/PTV/r = 25 mg / 150 mg / 100 mg / Tag 2 Tabletten DSV =	OMV/PTV/r: 84 DDD 1 DDD = 2 Applikationsformen, oral (2 x 12,5 mg / 75 mg / 50 mg)

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)
	NS5A-RAV ^{b)}		500 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	DSV: 84 DDD 1 DDD = 0,5g, oral RBV: 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^{b)}	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag 1 Injektion Peg-IFN-2a = 180 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2a: 0, 83 oder 166 DDD 1 DDD = 26 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^{b)}	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag 1 Injektion Peg-IFN-2b = 120 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2b: 0, 96 oder 192 DDD 1 DDD = 15 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	84	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag	84 Tabletten = 4.200 mg EBR / 8.400 mg GZR
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	56, 84 oder 168	1 Tablette LDV/SOF = 90 mg / 400 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	56, 84 oder 168 DDD 1 DDD = 1 Applikationsform, oral (90 mg / 400 mg) RBV: 0 oder 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
OMV/PTV/r + DSV ^{a)}	Patienten mit GT-1b-HCV-	84	2 Tabletten OMV/PTV/r = 25 mg /	OMV/PTV/r: 84 DDD 1 DDD = 2

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)
	Infektion		150 mg / 100 mg / Tag 2 Tabletten DSV = 500 mg / Tag	Applikationsformen, oral (2 x 12,5 mg / 75 mg / 50 mg) DSV: 84 DDD 1 DDD = 0,5g, oral
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag 1 Injektion Peg-IFN-2a = 180 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2a: 0, 83 oder 166 DDD 1 DDD = 26 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	84 oder 168	1 Tablette SOF = 400 mg / Tag 1 Injektion Peg-IFN-2b = 120 µg / Woche 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	SOF: 84 oder 168 DDD 1 DDD = 0,4 g, oral Peg-IFN-2b: 0, 96 oder 192 DDD 1 DDD = 15 µg, parenteral RBV: 101 oder 202 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4				
EBR/GZR	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	84	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag	84 Tabletten = 4.200 mg EBR / 8.400 mg GZR
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	84 oder 168	1 Tablette LDV/SOF = 90 mg / 400 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	84 oder 168 DDD 1 DDD = 1 Applikationsform, oral (90 mg / 400 mg) RBV: 0 oder 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-	84	2 Tabletten OMV/PTV/r = 25 mg /	OMV/PTV/r: 84 DDD 1 DDD = 2

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

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)
	Infektion		150 mg / 100 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	Applikationsformen, oral (2 x 12,5 mg / 75 mg / 50 mg) RBV: 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	112	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag 5 Tabletten RBV = 1.000 mg / Tag	112 Tabletten = 5.600 mg EBR / 11.200 mg GZR RBV: 112 DDD 1 DDD = 1 g, oral
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	84 oder 168	1 Tablette LDV/SOF = 90 mg / 400 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	84 oder 168 DDD 1 DDD = 1 Applikationsform, oral (90 mg / 400 mg) RBV: 0 oder 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	84	2 Tabletten OMV/PTV/r = 25 mg / 150 mg / 100 mg / Tag 6 Tabletten RBV = 1.200 mg / Tag	OMV/PTV/r: 84 DDD 1 DDD = 2 Applikationsformen, oral (2 x 12,5 mg / 75 mg / 50 mg) RBV: 101 DDD 1 DDD = 1 g, oral
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR ± RBV	CKD-Patienten	84	1 Tablette EBR/GZR = 50 mg / 100 mg / Tag	84 Tabletten = 4.200 mg EBR / 8.400 mg GZR GZR
BSC	CKD-Patienten	Entfällt	Entfällt	Entfällt

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)
<p>* Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.</p> <p>^a OMV/PTV/r ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (1)</p> <p>^b Vorliegen bestimmter resistenzassoziierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5A: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Die Angaben zur Dosis und Therapiedauer wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Ribavirin-Dosierungen wurden, wenn dort spezifiziert, den Fachinformationen der DAAs entnommen. Enthielten diese Fachinformationen keine konkreten Angaben zur Dosierung von Ribavirin, wurde die Fachinformation von Rebetol[®] herangezogen, da Rebetol[®] kostengünstiger ist als Copegus[®] (6).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer der entsprechenden Fachinformationen ermittelt. Gewichtabhängige Dosierungen beziehen sich auf das bundesdeutsche Durchschnittskörpergewicht von 76,3 kg (7). Die Festlegung der definierten Tagesdosis (Defined Daily Dose, DDD) wurde der amtlichen anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)/DDD Klassifikation von 2016 entnommen (8).

Elbasvir/Grazoprevir hat noch keine amtlich festgelegte DDD, daher werden hier die Menge in mg und die Anzahl der Tabletten angegeben (8). Für Patientenpopulationen, die zusätzlich zu Elbasvir/Grazoprevir auch mit Ribavirin behandelt werden, spezifiziert die Zepatier[®]-Fachinformation eine Ribavirin-Dosierung von 800 mg / Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 66 kg, 1.000 mg / Tag bei einem Körpergewicht von 66 bis 80 kg, 1.200 mg bei einem Körpergewicht von 81 bis 105 kg und 1.400 mg / Tag bei einem Körpergewicht von mehr als 105 kg. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 76,3 kg wird daher eine tägliche Ribavirin Dosis von 1.000 mg empfohlen (9). Die amtliche

DDD für Ribavirin beträgt 1 g (8). Die tägliche Dosierung von 1.000 mg entspricht daher 1 DDD.

Ledipasvir/Sofosbuvir ist eine Fixdosiskombination, die in Form von Tabletten oral verabreicht wird. Die der DDD zugrunde liegende Maßeinheit (Applikationsform, oral) bezieht sich auf die Anzahl der Tabletten. Für Ledipasvir/Sofosbuvir ist die DDD laut ATC Code eine Applikationsform, oral, (8). Die tägliche Dosis Ledipasvir/Sofosbuvir beträgt laut Fachinformation eine Tablette (90 mg/400 mg) täglich (3). Die tägliche Dosis Ledipasvir/Sofosbuvir entspricht daher genau einer DDD.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist ebenfalls um eine Fixdosiskombination, die in Form von Tabletten verabreicht wird. Die der DDD zugrunde liegende Maßeinheit ist daher ebenfalls in oralen Applikationsformen angegeben. Die amtliche DDD für Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist mit zwei oralen Applikationsformen angegeben (8). Die in der Fachinformation empfohlene tägliche Dosis Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir ist zwei Tabletten einmal pro Tag (4). Die tägliche Dosis Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir entspricht daher genau einer DDD.

Die Fachinformation von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir verweist für die Ribavirin-Dosierung auf die Fachinformation von Ribavirin (4). Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 76,3 kg werden laut Rebetol[®]-Fachinformation 1.200 mg Ribavirin, entsprechend 1,2 DDD, empfohlen (9).

Die amtliche DDD für Dasabuvir ist mit 0,5 g, oral angegeben (8). Die in der Dasabuvir Fachinformation empfohlene tägliche Dosierung ist zwei Mal 250 mg (10). Somit entspricht die tägliche Dosis Dasabuvir genau einer DDD.

Die amtliche DDD für Sofosbuvir beträgt 0,4 g (8). Die Fachinformation für Sofosbuvir empfiehlt eine tägliche Dosis von 400 mg (5). Somit entspricht die tägliche Dosis Sofosbuvir genau einer DDD.

In Kombination mit Sofosbuvir werden laut Sofosbuvir-Fachinformation bei einem Patienten mit 76,3 kg Körpergewicht 1.200 mg Ribavirin gegeben (5). Bei einer laut ATC-Code amtlich festgelegten DDD für Ribavirin von 1 g entspricht dies einer täglichen Ribavirin-Dosis von 1,2 DDD (8). Die Dosis für Peginterferon alpha ist in der Sofosbuvir-Fachinformation nicht spezifiziert und wird daher der PegIntron[®]- bzw. Pegasys[®]-Fachinformation entnommen (11, 12). Die amtliche DDD für Peginterferon alpha-2a ist mit 26 µg angegeben (8). Die Dosierung von Pegasys[®] beträgt laut Pegasys[®]-Fachinformation 180 µg pro Woche, welches einer täglichen Dosis von 25,7 µg und damit 0,989 DDD entspricht. Die amtliche DDD für Peginterferon alpha-2b ist mit 15 µg angegeben (8). Die Dosierung von PegIntron[®] ist gewichtsabhängig. Laut PegIntron[®]-Fachinformation erhalten Patienten zwischen 76 – 80 kg wöchentlich 120 µg Peginterferon alpha-2b (11). Dies entspricht einer täglichen Dosis von 17 µg und damit einer täglichen Dosis von 1,143 DDD.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl DDD pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro DDD
Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR, Zepatier [®] , MSD Sharp & Dohme)	11.796,59 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 50 mg EBR und 100 mg GZR	11.124,39 € (1,77 € ¹ , 670,43 € ²)	28 Tabletten pro Packung	397,30 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF, Harvoni [®] , Gilead)	20.026,02 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir	18.883,83 € (1,77 € ¹ , 1.140,42 € ²)	28	674,42 €
Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir (OMV/PTV/r, Viekirax [®] , AbbVie)	16.148,41 € Packung mit 56 Tabletten mit je 12,5 mg OMV, 75 mg PTV und 50 mg Ritonavir	15.227,67 € (1,77 € ¹ , 918,97 € ²)	28	543,85 €
Dasabuvir (DSV, Exviera [®] , AbbVie)	1.575,13 € Packung mit 56 Tabletten mit je 250 mg DSV	1.486,68 € (1,77 € ¹ , 86,68 € ²)	28	53,10 €
Peginterferon Alpha-2a (Peg-IFN-2a, Pegasys [®] , Roche)	3.362,30 € N3 Packung mit 12 Fertigspritzen mit je 180 µg Peg-IFN-2a	3.052,37 € (1,77 € ¹ , 188,75 € ² , 119,41 € ³)	83,1	36,74 €
Peginterferon Alpha-2b (Peg-IFN-2b, PegIntron [®] , MSD Sharp & Dohme)	3.481,20 € N3 Packung mit 12 Fertigspritzen mit je 120 µg Peg-IFN-2b	3.283,89 € (1,77 € ¹ , 195,54 € ²)	96	34,21 €
Ribavirin (RBV, Rebetol [®] , MSD Sharp & Dohme)	779,88 € N3 Packung mit 168 Hartkapseln mit je 200 mg RBV	741,62 € (1,77 € ¹ , 36,49 € ²)	33,6	22,07 €
Ribavirin (RBV, Copegus [®] , Roche)	1.004,21 € N3 Packung mit 168 Filmtabletten mit je 200 mg RBV	822,27 € (1,77 € ¹ , 47,13 € ² , 54,48 € ³ , 78,56 € ⁴)	33,6	24,47 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl DDD pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro DDD
Sofosbuvir [®] , (SOF, Sovaldi [®] , Gilead)	16.808,56 € N1 Packung mit 28 Tabletten mit je 400 mg SOF	15.850,12 € (1,77 € ¹ , 956,67 € ²)	28	566,08 €
Stand: Lauer Taxe: 01.11.2016 (13) 1: Rabatt nach § 130 SGB V 2: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 3: Rabatt nach § 130a Abs. 3a 4: Rabatt nach § 130a Abs. 3b DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angegeben sind die der Lauer Taxe am 01.11.2016 entnommenen Apothekenverkaufspreise für die wirtschaftlichste, therapiegerechte Packungsgröße (13). Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Für die angegebenen DAAs ist jeweils nur eine Packungsgröße erhältlich. Für die Peginterferone und Ribavirine sind die N3-Packungen die wirtschaftlichsten und auch therapiegerechtesten Packungsgrößen.

Zur Ermittlung der den Krankenkassen tatsächlich anfallenden Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenverkaufspreis berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Der Tabelle wurden noch zwei Spalten hinzugefügt, um die Berechnungsgrundlage für die Berechnung der Jahrestherapiekosten besser darzustellen.

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)

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
Zielpopulation				
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	GPT, EBM: 32070	2-3	2-3
Zielpopulation: Subpopulationen				
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	2	2
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion ^a	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV^b				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	GPT, EBM: 32070	3	3
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-

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

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
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	2	2
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV ^a	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4				
EBR/GZR	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	2	2
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	GPT, EBM: 32070	3	3
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Keine	-	-
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Keine	-	-
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR ± RBV	CKD-Patienten	GPT, EBM: 32070	2	2
BSC	CKD-Patienten	Keine	-	-
* Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.				
^a OMV/PTV/r ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (1)				
^b Vorliegen bestimmter resistenzassoziierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).				
BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir;				

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
EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5A: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformationen wurde nur für die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir eine zusätzliche, mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehenden GKV-Leistungen identifiziert. Anders als für die zVTen wird für Elbasvir/Grazoprevir eine Bestimmung des Alanin-Aminotransferase (ALT)-Wertes zu Therapiebeginn, nach 8 Wochen, und bei 16-wöchiger Therapiedauer zusätzlich noch nach 12 Wochen benötigt (2).

Es wird davon ausgegangen, dass Tests zur Bestimmung des Genotyps, der HCV-Ausgangsviruslast, des Child Pugh-Status und der glomerulären Filtrationsrate standardmäßig bei allen Patienten mit HCV-Infektion durchgeführt werden, bevor eine Therapieentscheidung getroffen wird. Ebenso wird davon ausgegangen, dass regelmäßige und klinisch indizierte Laboruntersuchungen standardmäßig durchgeführt werden. Dies ist weitestgehend analog zum Vorgehen des pharmazeutischen Herstellers für Ledipasvir/Sofosbuvir (14). Da keine standardisierten Tests zur Bestimmung der NS5A-RAVs in Europa zur Verfügung stehen und somit auch kein Test von der Erstattung durch die GKV erfasst werden, werden bei der Anwendung von EBR/GZR für die RAV-Bestimmung keine zusätzlichen Kosten für die GKV anfallen.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GPT, EBM: 32070	0,25 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurde die entsprechende EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffer identifiziert und die damit abrechenbaren Kosten in der Tabelle aufgelistet (Stand des EBM Katalogs vom 02.11.2016) (15)

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 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zielpopulation				
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4	GPT, EBM: 32070	0,50 € - 0,75 €	97.427,00 € - 146.140,50€
Zielpopulation: Subpopulationen				
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	0,50 €	29.343,00 €
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion ^a	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV^b				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	GPT, EBM: 32070	0,75 €	1.833,75 €
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV + RBV ^a	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^b)	Keine	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	0,50 €	62.057,50 €
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + DSV ^a	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4				
EBR/GZR	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	GPT, EBM: 32070	0,50 €	4.611,50 €
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	Keine	-	-
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion	Keine	-	-
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml				
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	GPT, EBM: 32070	0,75 €	288 €
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Keine	-	-
OMV/PTV/r + RBV ^a	Patienten mit GT-4-HCV-Infektion (HCV-RNA > 800.000 IE/ml)	Keine	-	-
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen)				
EBR/GZR ± RBV	CKD-Patienten	GPT, EBM: 32070	0,50 €	500 €
BSC	CKD-Patienten	Keine	-	-
* Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder endständiger Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.				
^a OMV/PTV/r ist nur für Patienten ohne Leberzirrhose als zVT angezeigt (1)				
^b Vorliegen bestimmter resistenzassoziierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).				
BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir;				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5A: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: resistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^s
Zielpopulation (194.854 Patienten mit HCV-Infektion der Genotypen 1 oder 4)			
EBR/GZR ± RBV*	Patienten mit HCV- Infektion vom Genotyp 1 oder 4	33.373,66 € ^a bis 46.970,37 € ^b	6.502.985.275 € ^a bis 9.152.354.887 € ^b
Zielpopulation: Subpopulationen			
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a (Subpopulation mit Zusatznutzen) (mittlere Patientenzahl: 58.686 Patienten)			
EBR/GZR	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion	33.373,66 € ^a	1.958.568.793 € ^a
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion	37.767,66 € ^c bis 113.302,98 € ^d	2.216.432.895 € ^c bis 6.649.298.684 € ^d
OMV/PTV/r + DSV + RBV [†]	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion	52.372,32 € [†]	3.073.521.972 € [†]
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	3.114.560.504 € ^e bis 6.229.121.009 € ^f
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	3.114.085.735 € ^e bis 6.228.172.056 € ^f
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml und/oder Vorliegen einer spezifischen NS5A-RAV** (mittlere Patientenzahl: 2.445 Patienten)			
EBR/GZR + RBV*	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV**)	46.970,37 € ^b	114.854.409 € ^b
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV**)	37.767,66 € ^c bis 113.302,98 € ^d	92.341.929 € ^c bis 277.025.786 € ^d
OMV/PTV/r + DSV + RBV [†]	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV**) [†]	52.372,32 € [†]	128.050.322 € [†]
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV**)	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	129.760.086 € ^e bis 259.520.173 € ^f

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^s
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1a- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml und/oder NS5A-RAV ^{**})	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	129.740.306 € ^e bis 259.480.637 € ^f
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b (Subpopulation mit Zusatznutzen) (mittlere Patientenzahl: 124.115 Patienten)			
EBR/GZR	Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion	33.373,66 € ^a	4.142.175.161 € ^a
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion	37.767,66 € ^c bis 113.302,98 € ^d	4.687.533.121 € ^c bis 14.062.599.363 € ^d
OMV/PTV/r + DSV	Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion	50.143,05 €	6.223.504.651 €
SOF ± Peg-IFN-2a + RBV	Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion	53.071,61 € ^e bis 106.143,22 € ^f	6.586.982.875 € ^e bis 13.173.965.750 € ^f
SOF ± Peg-IFN-2b + RBV	Patienten mit GT-1b- HCV-Infektion	53.063,52 € ^e bis 106.127,05 € ^f	6.585.978.785 € ^e bis 13.171.958.811 € ^f
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 (mittlere Patientenzahl: 9.223 Patienten)			
EBR/GZR	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion	33.373,66 € ^a	307.805.284 € ^a
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion	56.651,49 € ^c bis 113.302,98 € ^d	522.496.692 € ^c bis 1.044.993.385 € ^d
OMV/PTV/r + RBV [†]	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion [†]	47.912,28 € [†]	441.894.958 € [†]
Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 4 und einer Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml (mittlere Patientenzahl: 384 Patienten)			
EBR/GZR + RBV [*]	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml)	46.970,37 € ^b	18.036.620 € ^b
LDV/SOF ± RBV	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml)	56.651,49 € ^c bis 113.302,98 € ^d	21.754.172 € ^c bis 43.508.344 € ^d
OMV/PTV/r + RBV [†]	Patienten mit GT-4- HCV-Infektion (HCV- RNA > 800.000 IE/ml)	47.912,28 € [†]	18.398.316 € [†]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro [§]
Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 und chronischer Nierenerkrankung der Stadien 4 und 5 (CKD 4-5) (Subpopulation mit Zusatznutzen) (Berechnung basierend auf 1.000 Patienten)			
EBR/GZR	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4-5	33.373,66 € ^a	33.373.660 € ^a
BSC	Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 oder 4 mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 4-5	entfällt	entfällt
<p>§: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Patienten mit schwerer renaler Niereninsuffizienz oder terminaler Nierenerkrankung werden ohne Ribavirin behandelt und in einer separaten Gruppe aufgeführt.</p> <p>** Vorliegen bestimmter rezistenzassoziiierter Varianten des Nicht-Strukturproteins 5A (NS5A-RAV), die die Elbasvir-Aktivität mindestens um den Faktor 5 verringert (2).</p> <p>a: minimale Therapiekosten bei 12 Wochen Behandlungsdauer ohne RBV b: maximale Therapiekosten bei 16 Wochen Behandlungsdauer mit RBV c: minimale Therapiekosten bei 8 bzw. 12 Wochen Behandlungsdauer d: maximale Therapiekosten bei 24 Wochen Behandlungsdauer e: minimale Therapiekosten bei Behandlung mit SOF+Peg-IFN+RBV für 12 Wochen f: maximale Therapiekosten bei Behandlung mit SOF+Peg-IFN+RBV für 24 Wochen</p> <p>† Der GBA hatte im Beratungsgespräch (1) OMV/PTV/r als zVT lediglich für Patienten ohne Leberzirrhose festgelegt. OMV/PTV/r ist aber sowohl für Patienten mit als auch ohne Zirrhose zugelassen (4). Behandelt man einen Patienten mit Zirrhose mit OMV/PTV/r, beträgt die Therapiedauer laut Fachinformation bei GT-1a und GT4 24 Wochen anstatt nur 12 Wochen. Durch die längere Therapiedauer erhöhen sich die Jahrestherapiekosten für Patienten mit Zirrhose deutlich. Um die Jahrestherapiekosten zwischen den unterschiedlichen zVTs vergleichbar zu halten, wurden die Jahrestherapiekosten für OMV/PTV/r berechnet, als würden alle Patienten der Subpopulation (also auch die Patienten mit Zirrhose) mit OMV/PTV/r behandelt werden, allerdings mit dem Behandlungsschema/-kosten für Patienten ohne Zirrhose.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CKD: Chronische Nierenerkrankung; DSV: Dasabuvir; EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IE: Internationale Einheit; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; ml: Milliliter; NS5A: non-structural protein 5A; OMV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; Peg-IFN: Peginterferon Alpha; RAV: rezistenzassoziierte Variante; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</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.

Wie unter Abschnitt 3.2.4. berechnet sind in Deutschland aktuell ca. 300.000 erwachsene GKV-Versicherte mit HCV infiziert. Für eine Behandlung mit Zepatier kommen Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 in Frage. Es ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 194.854 Patienten (sowohl diagnostiziert als auch nicht-diagnostiziert), die älter als 18 Jahre sind.

Häufig wird die HCV-Infektion nicht diagnostiziert. Valide Daten zum Anteil der diagnostizierten Patienten in Deutschland gibt es nicht, jedoch wird eine Diagnoserate von 25 % angenommen (16). In Abschnitt 3.2.4 wurde dargelegt, dass insgesamt 194.854 Patienten innerhalb der GKV-Zielpopulation zu erwarten sind. Dies umfasst sowohl diagnostizierte als auch nicht diagnostizierte Patienten mit HCV-Infektion. Legt man hieran die Diagnoserate von 25 % an (16) und legt anschließend die Genotypenverteilung wie unter 3.2.3 beschrieben an, kann man 48.713 Patienten mit diagnostizierter HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 erwarten, die für eine Behandlung mit Zepatier in Frage kommen.

Gemäß der Fachinformation von Elbasvir/Grazoprevir soll die Behandlung der chronischen Hepatitis C nur von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrungen in der Behandlung haben (2). Wie hoch die Anzahl solcher Ärzte in Deutschland ist, ist nicht bekannt. Dagegen ist bekannt, dass die Behandlung hauptsächlich ambulant erfolgt (99,5 %, davon ca. zwei Drittel in niedergelassenen Praxen und ein Drittel in Krankenhaus-Ambulanzen) (17).

Die Zulassung der sogenannten DAAs im Jahr 2014 führte zu einem Wechsel der eingesetzten Therapieoptionen: Während vor 2014 hauptsächlich IFN-basierte Therapieregime eingesetzt wurden, erfolgte beginnend mit dem Jahr 2014 der vermehrte Einsatz von nebenwirkungsärmeren, kürzeren DAA basierten Therapieregimen.

Eine kürzlich veröffentlichte Analyse des Robert Koch-Instituts ermittelte die Anzahl der monatlich behandelten HCV Patienten im GKV-System in Deutschland im Zeitraum 1/2010 bis 09/2015 (18). Hierbei konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von peg-IFN Regimen seit 2010 immer weiter abnahm, besonders nach der Einführung der DAA im Jahr 2014. Der Trend zum Einsatz von DAA basierten Regimen zeigt sich auch durch den Marktanteil der DAAs von 98,6 % im November 2015 (17). Dementsprechend entfällt auf die pegylierten Interferone und Ribavirin nur noch ein Marktanteil von 1,4 %. Trotz alledem wurden pegylierte Interferone auch noch zum Ende des Erhebungszeitraums eingesetzt: im 09/2015 erhielten noch ca. 700 Personen pro Monat eine Peg-IFN-Verordnung. Insgesamt wurden ca. 72.900 Therapiemonate mit DAAs beschrieben, was bei einer angenommenen durchschnittlichen 3-monatigen Therapiedauer ca. 24.300 Patienten auf DAA Regimen bedeutete. Hierbei wurden weder mögliche Therapieabbrüche oder auch längere Behandlungsdauer (bei LDV/SOF bis zu 24 Wochen) berücksichtigt, sodass von einer leichten Überschätzung ausgegangen werden kann. MSD geht von ca. 21.000 Patienten mit

chronischer HCV-Infektion aus, die aktuell pro Jahr in Deutschland behandelt werden. Diese Zahl ergibt sich aus aktuellen Verordnungszahlen der DAAs (17). Somit führte der vermehrte Einsatz von interferonfreien Therapieoptionen, bei denen die Nebenwirkungsraten deutlich verringert sind, die Heilungsraten jedoch gleichzeitig deutlich besser sind, zu einer Verkürzung der Therapiedauer auf aktuell 8 bis 24 Wochen. Diese Entwicklung führte dazu, dass seit 2015 mehr Patienten pro Jahr behandelt wurden als in den Jahren davor.

In der Fachinformation von Zepatier[®] werden folgende Gegenanzeigen unter 4.3 angegeben:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
- Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpolypeptids 1B (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B*; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

MSD erwartet, dass nur wenige Patienten aufgrund der wenigen Kontraindikationen für die Behandlung mit Zepatier[®] nicht in Frage kommen.

Aus den in diesem Dossier dargestellten klinischen Studien von Elbasvir/Grazoprevir ergeben sich sehr geringe Abbruchraten von 0,5 bis 2 %: Exemplarisch sei hier auf die Studien C-EDGE TN (PN60) und C-EDGE TE (PN68) eingegangen: In der Studie C-EDGE TN (PN60) brachen zwei von insgesamt 421 Patienten die Therapie ab, was einer Abbruchrate von insgesamt 0,5 % entspricht. Ein Abbruch erfolgte aufgrund arzneimittelbedingter Nebenwirkungen, der zweite Patient konnte nicht nachverfolgt werden („*loss to Follow up*“). In der Studie C-EDGE TE brachen 7 von insgesamt 420 Patienten die Therapie aufgrund arzneimittelbedingter Nebenwirkungen ab, was einer Abbruchrate von weniger als 2 % entspricht. Aufgrund der Ergebnisse der klinischen Studien, ist anzunehmen, dass ähnlich wenige HCV-infizierte Patienten die Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir in der klinischen Praxis abbrechen werden.

Aktuell sind mehrere DAAs zur Behandlung der HCV in Deutschland verfügbar und die Einführung weiterer Wirkstoffe ist zu erwarten. Aufgrund dieser Wettbewerbssituation ist davon auszugehen, dass nicht alle Patienten der Zielpopulation –also mit HCV Genotyp 1 oder 4 infizierte Patienten– mit Elbasvir/Grazoprevir behandelt werden.

MSD erwartet, dass weniger als ein Fünftel aller DAA-Verordnungen auf Zepatier entfallen werden. Bei einer jährlichen Behandlungsrate von ca. 21.000 Patienten mit HCV-Infektion ergeben sich ca. 3.500 Patienten, die mit Zepatier behandelt werden könnten. Das entspricht einem Versorgungsanteil von ca. 2 % bezogen auf die Patienten in der Zielpopulation insgesamt. (ca. 194.000).

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.

Wie in Abschnitt 3.3.6 aufgeführt, wird erwartet, dass nur ca. 2 % der Zielpopulation mit Zepatier behandelt werden. Dadurch reduzieren sich die in Tabelle 3-15 angegebenen Kosten für die GKV entsprechend um 98 %.

Die Quellen für diese Annahmen sind Abschnitt 3.3.6 zu entnehmen.

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 entsprechenden Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapien basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version). Die notwendigen

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-099. Grazoprevir/Elbasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Datum des Gesprächs: 09.10.2015.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
3. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
4. AbbVie. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: August 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
5. GILEAD Sciences GmbH. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Januar 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® (Ribavirin). Stand: Januar 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?blob=publicationFile>. Zugriff am: 02.11.2016.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutische-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf>. Zugriff am: 02.11.2016.
9. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
10. AbbVie. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: April 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
11. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand: Juli 2015. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
12. Roche Pharma AG. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm (Peginterferon alfa-2a). Stand: Juni 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.
13. Lauer Taxe. <http://www2.lauer-fischer.de/home>.

14. GILEAD Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Modul 3 A. Chronische Hepatitis C. Stand: 20.11.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-713/2014-11-20_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. Zugriff am: 02.11.2016.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des EBM.
16. Colvin HM, Mitchell AE. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. 2010.
17. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS® Disease Analyzer, Therapie der Hepatitis C, Combined Market, MSD data on file. 2016.
18. Kollan C, Schmidt D, Ingiliz P, Bremer V, Zimmermann R. How many patients treated? The HCV treatment reality in Germany (Poster). 2016. The International Liver Congress.

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 Zepatier® (1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation Zepatier)

Die Behandlung mit ZEPATIER sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.

Die empfohlenen Dosierungen und die empfohlene Behandlungsdauer sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

**Empfohlene ZEPATIER-Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A)
(Tabelle gemäß Fachinformation Zepatier)**

HCV-Genotyp	Behandlung und Behandlungsdauer
1a	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1).
1b	ZEPATIER über 12 Wochen
4	ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1).

^A In den klinischen Studien wurde Ribavirin gewichtsadaptiert dosiert (< 66 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1.000 mg/Tag; 81–105 kg = 1.200 mg/Tag; > 105 kg = 1.400 mg/Tag) und die Tagesdosis auf zwei Dosen verteilt, die zusammen mit Nahrung eingenommen wurden.

Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.

Der Patient ist darüber zu informieren, dass im Falle eines Erbrechens innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Dosis eine weitere Tablette spätestens 8 Stunden vor Gabe der nächsten Dosis eingenommen werden kann. Tritt das Erbrechen später als 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auf, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Wurde die Einnahme einer Dosis von ZEPATIER versäumt und sind noch keine 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, ZEPATIER sobald wie möglich einzunehmen und die nächste Dosis von ZEPATIER zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind mehr als 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, die versäumte Dosis NICHT einzunehmen, sondern die nächste Dosis gemäß des vorgesehenen Dosierungsplans einzunehmen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2).

Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease [ESRD])

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich. Dies trifft auch auf Patienten mit Hämodialyse- oder Peritonealdialysepflicht zu (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. ZEPATIER ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut zu schlucken und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation Zepatier)

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

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpolypeptids 1B (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B*; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation Zepatier)***ALT-Erhöhungen***

Die Rate an späten ALT-Erhöhungen unter der Behandlung steht in direktem Zusammenhang zur Plasmaexposition gegenüber Grazoprevir. In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin wurde bei < 1 % der Patienten eine ALT-Erhöhung ausgehend von den Normalwerten um mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8.). Höhere Raten an späten ALT-Erhöhungen traten bei Frauen (2 % [11/652]), Asiaten (2 % [4/165]) und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % [3/187]) auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Diese späten ALT-Erhöhungen fanden sich im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8.

Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen.

Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten.

Ein Absetzen von ZEPATIER ist in Betracht zu ziehen, wenn die ALT-Spiegel nachweislich das 10-Fache der ONG überschreiten.

ZEPATIER ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöhung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der *International Normalised Ratio* (INR) einhergeht.

Genotypspezifische Aktivität

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.

Behandlung nach Therapieversagen

Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und OATP1B-Inhibitoren ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und Induktoren von CYP3A oder P-gp ist kontraindiziert, da sie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und starken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei HCV/HBV-koinfizierten Patienten wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

ZEPATIER wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Population nicht erwiesen sind.

Sonstige Bestandteile

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

ZEPATIER enthält 3,04 mmol (oder 69,85 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten, die eine natriumreduzierte Diät durchführen, zu berücksichtigen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation Zepatier)

Mögliche Beeinflussung von ZEPATIER durch andere Arzneimittel

Grazoprevir ist ein Substrat von OATP1B-Transportern. Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit Arzneimitteln, die OATP1B-Transporterhemmen, ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Elbasvir und Grazoprevir sind Substrate von CYP3A und P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Induktoren von CYP3A oder P-gp mit ZEPATIER ist kontraindiziert, da sie die Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir verringern und so zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit starken CYP3A-Inhibitoren führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und P-gp-Inhibitoren beeinflusst die Plasmakonzentration von ZEPATIER vermutlich nur minimal.

Die Möglichkeit, dass Grazoprevir ein Substrat des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) ist, kann nicht ausgeschlossen werden.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Zepatier

Beim Menschen inhibieren Elbasvir und Grazoprevir im Darm den Arzneimitteltransporter BCRP, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP führen kann. Elbasvir ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP3A und Grazoprevir ist beim Menschen nur ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung mit Grazoprevir führte nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Exposition an Substraten von CYP3A. Daher muss die Dosierung von CYP3A-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit ZEPATIER nicht angepasst werden.

Elbasvir ist beim Menschen ein geringfügiger Inhibitor von intestinale P-gp und führt nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Konzentration an Digoxin (einem P-gp-Substrat); die Plasma-AUC steigt lediglich um 11 % an.

In-vitro-Daten zeigen, dass Grazoprevir kein Inhibitor von P-gp ist. Elbasvir und Grazoprevir sind beim Menschen keine OATP1B-Inhibitoren. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, die durch eine hemmende Wirkung von ZEPATIER auf andere CYP-Enzyme, UGT1A1, Esterasen (CES1, CES2 und CatA), OAT1, OAT3 oder OCT2 verursacht wären. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten kann eine potenzielle Inhibition von BSEP (bile salt export pump [Gallensalz-Exportpumpe]) durch Grazoprevir nicht ausgeschlossen werden. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die Mehrfachdosisanwendung von Elbasvir oder Grazoprevir die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über CYP-Isoformen verstoffwechselt werden, induziert.

Wechselwirkungen zwischen ZEPATIER und anderen Arzneimitteln

Tabelle 2 enthält eine Auflistung von untersuchten oder potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen. Pfeile nach oben („↑“) bzw. nach unten („↓“) zeigen an, dass sich die Exposition in einer Weise verändert, die einer Überwachung oder Anpassung der Dosis des betreffenden Arzneimittels bedarf, oder dass von der gleichzeitigen Anwendung abgeraten wird oder die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist. Horizontale Pfeile (↔) zeigen an, dass sich die Exposition nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Ergebnissen aus Studien, die entweder mit ZEPATIER oder mit Elbasvir (EBR) und Grazoprevir (GZR) als Einzelsubstanzen durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Elbasvir oder Grazoprevir auftreten können. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln (Tabelle gemäß Fachinformation Zepatier)

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin (20 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Protonenpumpenhemmer</i>		
Pantoprazol (40 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Antazida</i>		
Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Calciumcarbonat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin (0,25 mg Einzeldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp-Inhibition)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dabigatran (P-gp-Inhibition)	Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Elbasvir ansteigen, was möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht. Eine klinische und labortechnische Überwachung wird empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol		
(400 mg p.o. einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
(400 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A-Inhibition)	
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin		
(600 mg i.v. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
(600 mg i.v. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B-Inhibition)	
(600 mg p.o. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg p.o. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B-Inhibition)	
(600 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B-Inhibition und CYP3A-Induktion)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIASTHMATIKA		
Montelukast (10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ENDOTHELIN-ANTAGONISTEN		
Bosentan	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir (400 mg Einmaldosis Sofosbuvir)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HBV UND HIV: NUKLEOSIDISCHE/NUKLEOTIDISCHE INHIBITOREN		
Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(300 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abacavir Entecavir	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin (200 mg einmal täglich)	Wechselwirkung untersucht mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (Fixdosis-Kombination) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: PROTEASE-INHIBITOREN		
Atazanavir/ Ritonavir		
(300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C_{max} 6,24 (4,42; 8,81) C₂₄ 11,64 (7,96; 17,02)</p> <p>(Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition)</p> <p>↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C_{max} 1,12 (1,01; 1,24) C₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)</p>	
Darunavir/Ritonavir		
(600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C_{max} 1,67 (1,36; 2,05) C₂₄ 1,82 (1,39; 2,39)</p> <p>↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C_{max} 0,95 (0,85; 1,05) C₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)</p>	
(600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04; 6,86) C₂₄ 8,05 (6,33; 10,24)</p> <p>(Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition)</p> <p>↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) C₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)</p>	
Lopinavir/ Ritonavir		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir 50 mg einmal täglich)	<p>↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72; 5,64)</p> <p>(Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)</p>	
(400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99; 36,25)</p> <p>(Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)</p>	
Saquinavir/ Ritonavir Tipranavir/ Ritonavir Atazanavir	<p>Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Grazoprevir</p> <p>(Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition)</p>	
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: NICHT-NUKLEOSIDISCHE HIV-REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Efavirenz		
(600 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	<p>↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41; 0,73) C₂₄ 0,41 (0,28; 0,59)</p> <p>(CYP3A- oder P-gp-Induktion)</p> <p>↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67; 0,82) C₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)</p>	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert:

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(600 mg einmal täglich)/ Grazoprevir 200 mg einmal täglich)	↓Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A- oder P-gp-Induktion) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
Rilpivirin (25 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
Dolutegravir (50 mg Einmaldosis)/Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Raltegravir		
(400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
(400 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,09; 2,00)</p>	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: SONSTIGE		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (Fixdosiskombination)		
Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Gleichzeitige Anwendung mit ZEPATIER kontraindiziert.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Atorvastatin		
(20 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Die Atorvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.
(10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)/	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (Intestinale BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Die Rosuvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 10 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.
(10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (Intestinale BCRP-Inhibition) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition) ↑ Lovastatin (CYP3A-Inhibition) ↑ Simvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition und CYP3A-Inhibition)	Die Dosis von Fluvastatin, Lovastatin oder Simvastatin sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten.
Pitavastatin (1 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Pravastatin (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C _{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C _{max} 1,42 (1,00; 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin (400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(teilweise auf OATP1B- und CYP3A-Hemmung zurückzuführen)</p> <p>↔ Ciclosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
Mycophenolatmofetil (1.000 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mycophenolsäure AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Prednison (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
Tacrolimus (2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C _{max} 0,99 (0,88; 1,10) C ₂₄ 0,92 (0,83; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C _{max} 1,07 (0,83; 1,37) C ₂₄ 0,94 (0,87; 1,02) ↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C _{max} 0,60 (0,52; 0,69) C ₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (CYP3A-Inhibition)	Engmaschige Überwachung von Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus, Veränderungen der Nierenfunktion sowie Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen.
OPIOID-SUBSTITUTIONSTHERAPIE		
Buprenorphin/ Naloxon		
(8 mg/2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82; 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C _{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
(8–24 mg/2–6 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Methadon		
(20–120 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ R-Methadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-Methadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
(20–150 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ R-Methadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-Methadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol (EE)/ Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)	↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
PHOSPHATBINDER		
Calciumacetat (2668 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sevelamercarbonat (2400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATIVA		
Midazolam (2 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus)	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER
STIMULANTIEN		
Modafinil	Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion)	Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation Zepatier)

„Wird ZEPATIER gleichzeitig mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität (zu weiteren Informationen siehe Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel).“

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird ZEPATIER in Kombination mit Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder ihre männlichen Partner während der Behandlung sowie eine gewisse Zeit über die Beendigung der Therapie hinaus, eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zu ZEPATIER bei schwangeren Frauen vor. In Hinblick auf die Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Studien nicht auf schädigende Wirkungen hin. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien nicht immer prädiktiv für Reaktionen beim Menschen sind, sollte ZEPATIER nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Foetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elbasvir oder Grazoprevir und ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik bei Tieren haben gezeigt, dass Elbasvir und Grazoprevir in die Milch übergehen. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens einer Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit ZEPATIER abgesetzt bzw. auf die Behandlung verzichtet wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elbasvir und Grazoprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass eine Elbasvir- und Grazoprevir-Exposition, die höher ist als die Exposition unter der beim Menschen empfohlenen klinischen Dosis, eine schädigende Wirkung auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).“

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation Zepatier)

ZEPATIER (als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin) hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit ZEPATIER über Müdigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).“

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation Zepatier)

Die Erfahrungen zu Überdosierungen mit ZEPATIER beim Menschen sind begrenzt. Die höchste Elbasvir-Dosis war 200 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 800 mg. Die höchste Grazoprevir-Dosis war 1.000 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 1.600 mg. In diesen Studien an gesunden Probanden traten Nebenwirkungen mit vergleichbarer Häufigkeit und vergleichbarem Schweregrad auf wie in den Placebogruppen.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

Durch Hämodialyse werden Elbasvir und Grazoprevir nicht eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Elbasvir und Grazoprevir durch eine Peritonealdialyse eliminiert werden.“

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Annex I: Fachinformation, Abschnitt 4.2) (2, 3)

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.

Nachfolgend in Tabelle 3-16 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System (4).

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen, welche alle Risikoelemente, d.h. die wichtigen identifizierten Risiken als auch die Risiken durch fehlende Information gleichermaßen betreffen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachungen. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 (1).

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachungen. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 (5).

Tabelle 3-16: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Späte ALT-Erhöhungen im Serum	Fachinformation: Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“	keine
Hyberbilirubinämie	Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“	keine
Resistenz	Fachinformation: Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“	keine
Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP3A induziert werden	Fachinformation: Abschnitte 4.3 „Kontraindikationen“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“	keine
Wechselwirkungen mit OATP1B Inhibitoren (siehe Cobicistat-haltige Regime)	Fachinformation: Abschnitte 4.3 „Kontraindikationen“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die stark CYP3A inhibieren	<p>Fachinformation: Abschnitten 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“</p> <p>Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“</p>	keine
Wechselwirkungen mit Fixdosiskombinationen aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine und Tenofoviridisoproxilfumarat oder Tenofovirafenamide	<p>Fachinformation: Abschnitte 4.3 „Kontraindikationen“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“</p> <p>Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“</p>	keine
Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Fluvastatin	<p>Fachinformation: Abschnitte 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“</p> <p>Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“</p>	keine
Wechselwirkungen mit Tacrolimus	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.“</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Information		
Exposition von pädiatrischen Patienten	<p>Fachinformation: Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, 4.8 „Nebenwirkungen“, 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“.</p> <p>Gebrauchsinformation : Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?</p>	keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Fachinformation: Abschnitte 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ und 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“</p> <p>Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“</p>	keine
Exposition von HCV-Infizierten Patienten mit moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B oder C)	<p>Fachinformation: Abschnitte 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“, 4.3 „Kontraindikationen“, 4.8 „Nebenwirkungen“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“</p> <p>Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 „Was sollten Sie vor der Einnahme von ZEPATIER beachten?“</p>	keine
Exposition von Patienten mit Lebertransplantation	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“</p>	keine
Exposition von Patienten mit HBV/HCV Co-Infektion	<p>Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“</p>	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 Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden Fachinformationen entnommen. Die Angaben zum Risk-Managementplan oder an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden zusätzlich dem EPAR 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. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Zepatier® (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Juli 2016. URL: www.fachinfo.de. Zugriff am: 02.11.2016.

2. European Medicines Agency. EPAR Assessment report Zepatier. Procedure No. EMEA/H/C/004126/0000. EMA/419807/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2016.
3. European Medicines Agency. EPAR: Product information: 22/07/2016 Zepatier - EMEA/H/C/004126 --. 2016.
4. Merck & Co. Risk management plan: Grazoprevir and Elbasvir Film-coated tablet Version 1.3. 2016.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Gebrauchsinformation Zepatier. 2016.