

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

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 3 A

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	93
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
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: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P	10
Tabelle 3-2: Relevante Patientenpopulationen nach Fachinformation von G/P mit jeweiliger zVT.....	13
Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score.....	19
Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score.....	20
Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern.....	30
Tabelle 3-6: Verteilung der Genotypen in Deutschland (aktuellste Daten).....	33
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen	39
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung.....	41
Tabelle 3-10: Hochrechnung der Patientenzahlen (diagnostizierte Patienten über 18 Jahre mit HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung) von 2014 auf 2017	42
Tabelle 3-11: Herleitung der G/P Zielpopulation in 2017	44
Tabelle 3-12: Verteilung der Genotypen in der GKV-Zielpopulation.....	46
Tabelle 3-13: Anteil der GKV-Patienten nach Genotyp und Vorliegen einer kompensierter Zirrhose	47
Tabelle 3-14: Anteil der GKV-Patienten ohne Zirrhose nach Genotyp und Vorbehandlungsstatus	49
Tabelle 3-15: Anteil der GKV-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Genotyp und Vorbehandlungsstatus	50
Tabelle 3-16: Anteil der GKV-Patienten nach relevanten Patientengruppen	51
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83

Tabelle 3-24: 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).....	84
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3-26: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten	95
Tabelle 3-27: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat	96
Tabelle 3-28: Wechselwirkungen zwischen G/P und anderen Arzneimitteln.....	100
Tabelle 3-29: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden	107
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	111
Tabelle 3-31: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Stand: 04.11.2016).....	114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Diagnosen pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland 2001-2015.....	32
Abbildung 2: Gründe für Lebertransplantation in den USA 1992-2007.....	34
Abbildung 3: Lebertransplantationen und aktive Warteliste in Deutschland	35
Abbildung 4: Anzahl der neuinfizierten und diagnostizierten Fälle in Deutschland (2012–2022).....	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BSEP	Bile Salt Export Pump
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DHC-R	Deutsches Hepatitis C-Register
DSV	Dasabuvir
DDD	Defined Daily Dose
EBR	Elbasvir
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ET	Eurotransplant
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GLE	Glecaprevir
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Leberzellkarzinom (HepatoCellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

Abkürzung	Bedeutung
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
LDV	Ledipasvir
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NS	Nichtstruktur
OATP	Organisches Anionen Transporter-Polypeptid
OBV	Ombitasvir
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (Post-Authorization Safety Study)
peg-IFN	Pegyliertes Interferon
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Pediatric Investigation Plan)
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RAS	Resistenzassoziierte Substitution
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Riskmanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SMPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir

Abkürzung	Bedeutung
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
UGT	Uridin-Glucuronosyltransferase
ULN	Upper Limit of Normal
VEL	Velpatasvir
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.

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet [1].

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen verschiedenen Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Lebertransplantationsstatus unterscheiden und teils unterschiedlich lange behandelt werden (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P

Behandlungsdauer [Wochen]				
Genotyp	Ohne Zirrhose		Mit kompensierter Zirrhose	
	Therapienaiv	Vorbehandelt*	Therapienaiv	Vorbehandelt*
1	8	8	12	12
2	8	8	12	12
3	8	16	12	16
4	8	8	12	12
5	8	8	12	12
6	8	8	12	12

Abkürzungen: peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir
Für Lebertransplantationspatienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.
* Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV

Für diese therapierelevanten Patientenpopulationen ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

Genotyp 1 und 4

Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination aus Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) oder die Kombination aus Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir (PTV)/Ritonavir (r)± Dasabuvir (DSV)±Ribavirin (RBV). Für Patienten mit kompensierter Zirrhose zudem die Kombination aus LDV/SOF.

Genotyp 2 und 3

Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus SOF+RBV oder SOF/Velpatasvir (VEL).

Genotyp 5 und 6

Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF.

Weitere Patientengruppe

Für Patienten mit Lebertransplantation oder einer Koinfektion des humanen Immundefizienz-Virus (HIV) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) keine gesonderte zVT festgelegt.

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).

Im Beratungsgespräch am 11.12.2015 (Beratungsanforderung 2015-B-132) legte der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten zVT fest [2].

Genotyp 1 und 4

Für therapienaive und vorbehandelte Patienten (mit/ohne Zirrhose) die Kombination aus LDV/SOF oder auch für therapienaive und vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose) die Kombination aus OBV/PTV/r±DSV (ggf. +RBV)

Genotyp 2 und 3

Für therapienaive und vorbehandelte Patienten SOF+RBV.

Genotyp 5 und 6

Für therapienaive und vorbehandelte Patienten die Kombination aus pegyliertem Interferon alpha (peg-IFN-alpha) und RBV.

Die in diesem Beratungsgespräch genannten zVT für Genotyp 5 und 6 entsprechen den vom G-BA vergebenen zVT in früheren Verfahren im Anwendungsgebiet. Die für die Genotypen 5 und 6 bestimmte zVT peg-IFN-alpha+RBV wurde Anfang 2017 vom G-BA während der Nutzenbewertung von SOF/VEL im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C geändert [3]. Aufgrund der Vielzahl an teilweise schweren Nebenwirkungen, die mit einer Interferon (IFN)-basierten Therapie assoziiert sind, wurde vom G-BA eine IFN-freie Therapie als zVT bestimmt.

Um die Auswirkung dieses Beschlusses auf die Festlegung der zVT für G/P zu erfragen wurde ein erneutes Beratungsgespräch mit dem G-BA beantragt, welches am 09.03.2017

(Beratungsanforderung 2017-B-004) durchgeführt wurde. In diesem Beratungsgespräch wurden die folgenden zVT festgelegt [4]:

Genotyp 1 und 4

Für Patienten ohne Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF oder die Kombination aus OBV/PTV/r±DSV±RBV. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF.

Genotyp 2 und 3

Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose SOF+RBV oder die Kombination aus SOF/VEL.

Genotyp 5 und 6

Für Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose die Kombination aus LDV/SOF.

Für Patienten mit Lebertransplantation wurde vom G-BA keine gesonderte zVT festgelegt.

AbbVie folgt der durch den G-BA zuletzt festgelegten zVT.

Die Fachinformation von G/P differenziert zwischen verschiedenen Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Lebertransplantationsstatus unterscheiden und teils unterschiedlich lange behandelt werden [1].

Bei Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 werden jeweils vorbehandelte und therapie-naive Patienten zusammen dargestellt, jedoch aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern nach Zirrhosestatus unterschieden. Für Genotyp-3-Patienten wird zwischen therapie-naiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und vorbehandelten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus unterschieden. Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV [1].

Tabelle 3-2 ordnet die vom G-BA genannten zVT entsprechend den Patientenpopulationen aus der Fachinformation von G/P zu.

Tabelle 3-2: Relevante Patientenpopulationen nach Fachinformation von G/P mit jeweiliger zVT

Population	vom G-BA festgelegte zVT
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^a	SOF+RBV oder SOF/VEL
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF
Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT)	Je nach Genotyp ^b
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV-Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie a: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose. b: Für diese Patienten gelten die für die einzelnen Genotypen gelisteten zVT.	

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zVT beruhen auf den finalen Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA [2, 4]. Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation entnommen [1].

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] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-132. ABT-493 + ABT-530 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. 2016.
- [3] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-004. 2017.

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.

Ursache

Bei der Hepatitis C handelt es sich um eine Entzündung der Leber, die durch eine Infektion mit HCV verursacht wird [1]. Das HCV ist ein im Durchmesser 40-60 nm großes, behülltes, einzelsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus [2], welches aufgrund einer hohen Mutationsrate eine ausgeprägte genetische Variabilität zeigt. Derzeit sind sieben verschiedene Genotypen und 67 Subtypen klassifiziert [3, 4].

Die Verteilung der Genotypen unterscheidet sich geografisch: Weltweit ist Genotyp 1 der häufigste (46%) und Genotyp 3 der zweithäufigste (30%) Genotyp [5]. In Europa finden sich vorwiegend Infektionen mit den Genotypen 1, 2 und 3 auf [6].

Bei der Hepatitis C handelt es sich zwar laut Infektionsschutzgesetz um eine in Deutschland meldepflichtige Infektionskrankheit, der HCV-Genotyp wird jedoch bei der Meldung nicht erfasst. Die exakte Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland ist demnach nicht bekannt; Informationen hierüber können dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R) oder populationsbasierten Studien entnommen werden. Am häufigsten findet man in Deutschland Genotyp 1 und 3. Zusammen sind diese beiden Genotypen für ca. 90% aller prävalenten Infektionen in Deutschland verantwortlich [7-9] (Weitere Angaben zu Genotyp-Verteilung folgen in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6). Im Laufe der Jahre hat sich die Verteilung der Genotypen in Deutschland insgesamt leicht verändert. Bemerkenswert ist dabei die Zunahme der inzidenten Fälle vom HCV-Genotyp 3, welche die zunehmende Bedeutung von intravenösem (i. v.) Drogenkonsum als wichtigen Übertragungsweg für die HCV-Infektion indiziert [10]. Auch existieren Unterschiede in der Verteilung der Genotypen in Subgruppen der Patienten, beispielsweise in der Verteilung von Genotyp 1a und 1b in Abhängigkeit von der Altersstruktur [11].

Übertragung

HCV wird hauptsächlich über Blut übertragen, eine Virusübertragung über andere Körperflüssigkeiten ist sehr unwahrscheinlich [5, 6]. Bis zur Einführung des routinemäßigen Screenings der Blutprodukte in den frühen 1990er Jahren waren in den Industrieländern 70% der Infektionen durch Bluttransfusionen und Nadelstichverletzungen bedingt [12]. Zu den

wichtigsten Risikogruppen zählen Personen, die Blut oder Blutprodukte vor der Einführung von HCV-Tests in den 90er Jahren erhalten haben, i. v. Drogenkonsumenten durch gemeinsamen Gebrauch von Spritzbesteck, Patienten von invasiven medizinischen, chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen mit unsachgemäß sterilisierten Geräten, Sexualpartner von HCV-infizierten Personen, Kinder von HCV-infizierten Müttern, sowie medizinisch/pflegerisch tätiges Personal, das sich durch Nadelpunktionen mit kontaminierter medizinischer Ausrüstung verletzt hat [13-15]. Insbesondere die Gruppe der i. v. Drogenkonsumenten wies ein erhöhtes Infektionsrisiko auf: Bei 76,2% der 2015 in Deutschland gemeldeten Fälle von HCV-Infektionen mit bekanntem Übertragungsweg war injizierender Drogengebrauch die wahrscheinliche Infektionsquelle [5]. Des Weiteren werden verstärkt HCV-Infektionen bei homosexuellen Männern beobachtet [5], insbesondere bei jenen mit einer bereits bestehenden Infektion mit dem HIV [6]. Auch Insassen von Justizvollzugsanstalten sind häufig mit HCV infiziert [5, 16].

Krankheitsverlauf

Die Inkubationszeit einer HCV-Infektion beträgt zwischen 2 und 26 Wochen und liegt im Durchschnitt bei etwa 7-8 Wochen [6]. Etwa 75% der Neuinfektionen verlaufen ohne auffällige klinische Symptomatik oder geht mit nur unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen einher, weswegen sich viele Personen ihrer Infektion nicht bewusst sind [6]. Die Diagnose der akuten Hepatitis C erfolgt daher häufig eher zufällig [17]. Bei etwa 15%-25% der akut Infizierten ist die körpereigene Immunreaktion stark genug und es kommt zu einer spontanen Abheilung (Spontaneous Clearance) der HCV-Infektion [17]. Die Mehrzahl der Infektionen (bis zu 85%) geht in eine chronische Form über [6], die langfristig mit schwerwiegenden Folgeerkrankungen (Leberzirrhose, hepatischen Dekompensationen, Leberkrebs) und einer deutlich erhöhten Sterblichkeit einhergeht [1].

Die chronische HCV-Infektion ist definiert als eine länger als 6 Monate fortbestehende Infektion mit HCV [18]. Eine spontane Viruselimination und Ausheilung ist in der chronischen Phase der Infektion sehr selten [6]. Ferner ist sie durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet [6]. Im Verlauf der chronischen Hepatitis C entwickelt sich durch die kontinuierliche hepatozelluläre Entzündung langfristig eine sogenannte Fibrose [19]. Unter einer Fibrose versteht man die Anhäufung extrazellulärer Matrix (Bindegewebe) bzw. die Bildung von Narbengewebe als Konsequenz einer chronischen Entzündung der Leber. Eine fortschreitende Fibrose kann letztendlich zu dem Stadium der Zirrhose führen [19, 20]. Die Zirrhose ist charakterisiert durch die Ausbildung von Knoten im Gewebe aufgrund einer gestörten Gewebearchitektur, die eine verminderte Leberfunktion und einen veränderten Blutfluss zur Folge hat. Sowohl Fibrose als auch Zirrhose sind Auswirkungen des fortwährenden Wundheilungsprozesses, der aufgrund der durch die Entzündung verursachten chronischen Leberschädigungen einsetzt [21]. Generell ist aber zu beachten, dass der Verlauf der Fibrose sehr variabel ist; auch bei langjährigem, gering progredientem Verlauf kann ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium erfolgen [18]. Es wird geschätzt, dass bei über 20% der Patienten mit chronischer Hepatitis C sich innerhalb von 20 Jahren als Spätfolge eine Zirrhose mit zunehmendem Funktionsverlust der Leber entwickelt [1].

Bei der Leberzirrhose unterscheidet man zwischen einer kompensierten und einer dekompensierten Zirrhose. Bei einer kompensierten Zirrhose ist die Leber in der Lage den durch Vernarbung verursachten Schaden zu kompensieren und kann ihre Funktion größtenteils (manchmal vollständig) ausführen. Bei einer dekompensierten Zirrhose dagegen sind die Vernarbungen so umfangreich, dass die noch funktionsfähigen Teile der Leber den Funktionsverlust der geschädigten Bereiche nicht mehr kompensieren können [22]. Bei ca. 30% der mit HCV assoziierten Zirrhosen besteht das Risiko im Laufe von 10 Jahren eine Leberdekompensation zu entwickeln [17]. Personen mit chronischer Hepatitis C bedingter Leberzirrhose haben zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Leberzellkarzinoms (HCC). Die HCC-Inzidenz in Patienten mit Zirrhose liegt pro Jahr bei etwa 2–4% [1]. Weltweit können etwa 25% der HCC-Fälle auf eine HCV-Infektion zurückgeführt werden [23]. Die Sterblichkeit einer chronischen Hepatitis C wird vor allem durch das Vorliegen einer Leberzirrhose bzw. eines Leberzellkarzinoms bestimmt [1]. In Deutschland sterben jährlich ungefähr 1.300 Menschen an durch Hepatitis C verursachten Lebererkrankungen [24]. Die Langzeitauswirkungen einer HCV-Infektion auf die Leber können somit schwerwiegend bis tödlich sein, was den Stellenwert einer frühen Diagnosestellung unterstützt.

Prognoseparameter

Die folgenden Faktoren sind mit einem ungünstigen natürlichen Verlauf, d. h. mit einer raschen Progression einer Fibrose/Zirrhose assoziiert [18, 25]:

- das aktuelle Alter/Alter bei Infektion,
- das männliche Geschlecht,
- Komorbiditäten (z. B. Alkoholkonsum, Übergewicht und Insulinresistenz),
- erhöhte Transaminasen,
- Vorliegen einer Steatose,
- sowie Koinfektion mit HIV oder Hepatitis-B-Virus (HBV).

Die Abschätzung der Prognose im Einzelfall ist jedoch problematisch, da die Fibroseprogression nicht linear verläuft [18]. Virale Faktoren spielen eine starke Rolle in Bezug auf das virologische Ansprechen auf eine Behandlung; einen gesicherten Einfluss auf die Krankheitsprogression haben sie jedoch nach aktuellem Stand nicht [26].

Alter/Geschlecht

Personen, die sich in frühem Alter mit HCV infizieren (jünger als 25 Jahre), entwickeln weniger häufig eine chronische Hepatitis C als ältere Personen [17]. Einer der Hauptfaktoren, der den Progress einer Fibrose bei chronischen Hepatitis C-Patienten beeinflusst, ist das Alter, in dem es zur Infektion kam [27]. Des Weiteren scheint der Progress einer Fibrose nicht linear zu sein und bei älteren Patienten schneller zu erfolgen [17]. Auch war bei Personen ≥ 30 Jahre die Wahrscheinlichkeit höher, nach 20 Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, als bei Personen

<30 Jahre [28]. Ein weiterer Faktor, der einen wichtigen Einfluss auf den Progress einer Fibrose hat, ist das Geschlecht: Die Progressionsrate (F3- und F4-Stadium) ist bei Männern beschleunigt [29] und eine spontane Abheilung der HCV-Infektion erfolgt bei Frauen häufiger als bei Männern, wenngleich sie sehr selten ist [30].

Komorbiditäten/Koinfektionen

Komorbiditäten sind eine wichtige Komponente beim Verlauf der HCV-Infektion. So ist die Suppression des Immunsystems (z. B. Patienten mit Organtransplantation, Hypogammaglobulinämie) mit einer aggressiveren Lebererkrankung verbunden [17]. Auch das metabolische Syndrom, ein Cluster aus Risikofaktoren kardiovaskulärer Krankheiten und Typ-2-Diabetes mellitus (abdominale Fettleibigkeit, erhöhter Blutdruck, Dyslipidämie, erhöhter Nüchternblutglukosewert), ist eng mit dem Verlauf einer HCV-Infektion assoziiert. Faktoren des metabolischen Syndroms, wie Insulinresistenz sowie Typ-2-Diabetes, haben einen großen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion und erhöhen die Progressionsrate einer Fibrose [31]. Weitere metabolische Faktoren, die einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion haben, sind z. B. die hepatische Steatose und die Fettleibigkeit (Body-Mass-Index $>30 \text{ kg/m}^2$) [12]. Auch äußere Faktoren spielen eine Rolle. So ist der Alkoholkonsum für die Geschwindigkeit der Fibroseentwicklung von besonderer Bedeutung: Patienten mit Hepatitis C, die Alkohol konsumieren, haben ein signifikant erhöhtes Risiko fortgeschrittene Stadien einer Fibrose und Leberzirrhose schneller zu entwickeln und weisen häufiger hepatische Dekompensationen und HCC auf [12].

Eine HCV-HIV-Koinfektion gilt ebenfalls als prognostisch ungünstig. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit chronischer Hepatitis C eine HCV-HIV-Koinfektion, vermutlich aufgrund der relativen Immunsuppression, die Entwicklung einer Leberfibrose/Zirrhose beschleunigt [17]. Der Progress der HIV-Erkrankung wird hierbei nicht beeinflusst, jedoch steigt das Risiko der HIV-Patienten, an einer Lebererkrankung zu sterben [32]. HCV-HIV-Koinfektionen sind besonders bei Drogenkonsumenten, bei Menschen mit Hämophilie (Bluterkrankheit) und Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) verbreitet [1, 17]. HCV-HIV-Koinfizierte sind in Europa eine vorherrschende Patientenpopulation [33]. Somit besteht hier ein dringender Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Therapien.

Diagnose

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie basiert die Basisdiagnostik der Hepatitis C auf der Bestimmung spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels Immunoassay. Da hierbei auch spontan ausgeheilte bzw. erfolgreich therapierte Infektionen erfasst werden, sollte bei positiven Befunden ein HCV-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion erfolgen, um das Vorliegen einer aktiven virämischen HCV-Infektion zu bestätigen [1, 6, 18].

Für die Einschätzung der Erkrankung, insbesondere der entzündlichen Aktivität und der Leberfunktion, sind verschiedene klinisch-chemische Basistests sowie ein Blutbild erforderlich [18]. Eine fortlaufende Bestimmung von Parametern zur Leberfunktion (u. a.

Blutgerinnung anhand der International Normalized Ratio [INR], Bilirubin, Albumin), Leberentzündung (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) sowie die Bestimmung der Gesamtzellzahl von Blutzellen in einem Intervall von 6 Monaten hilft, den Progress der Erkrankung zu überwachen. Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten oder eine Abnahme des Albuminspiegels sind klare Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [34].

Zur Abschätzung des Umbaus des Lebergewebes war die pathohistologische Untersuchung von Leberbiopsaten lange Zeit Goldstandard und kommt vor allem bei differenzialdiagnostisch schwierigen Fragestellungen weiterhin zum Einsatz. Neben der Leberbiopsie kommen inzwischen vorrangig nicht-invasive Verfahren zum Einsatz, wie z. B. bildgebende Verfahren (transiente Elastografie [FibroScan[®]], ARFI [Acoustic Radiation Force Impulse] oder Magnetresonanz-Elastografie) oder die Kombination bestimmter Serummarker [35].

Stadieneinteilung der Fibrose/Zirrhose

Entzündung und Fibrose

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuzuordnen und so die Diagnose und/oder Prognose der Patienten besser abschätzen zu können, werden für Entzündung und Fibrose unterschiedliche Score-Systeme angewendet [15]. Für die Einteilung des Entzündungsgrades der Leber (Grading) sowie der verschiedenen Fibrotestadien (Staging) wird häufig der METAVIR-Score herangezogen. Auch andere Scoring-Systeme zur Bewertung der Fibrose sind anerkannt und verfügbar, wie beispielsweise der Score nach Ishak oder auch der Score nach Batts und Ludwig [36].

Für die Darstellung des Staging wird beim METAVIR-Score eine 5-Punkte-Skala verwendet. Wie beim Ishak-Score wird dabei in erster Linie die Ausdehnung der Fibrose (F0-F4) berücksichtigt [37]. Das Grading der entzündlichen Aktivität wird mittels einer 4-Punkte-Skala (A0-A3) abgebildet [37] (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score

Grading	Score	Staging	Score
Keine Entzündung	A0	Keine Fibrose	F0
Milde Entzündung	A1	Portale Fibrose ohne fibröse Septen	F1
Moderate Entzündung	A2	Portale Fibrose mit wenigen fibrösen Septen	F2
Schwere Entzündung	A3	Zahlreiche fibröse Septen ohne Zirrhose	F3
		Zirrhose	F4

Quelle: Modifiziert nach [37]

Zirrhosestadien

Für die Bewertung der Leberfunktion und des kurzfristigen Mortalitätsrisikos bei Patienten mit Leberzirrhose werden verschiedene Leberfunktionsparameter, Laborwerte und klinische

Parameter kombiniert und durch den Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score oder den Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score dargestellt. Der MELD-Score findet dabei insbesondere bei Patienten Anwendung, die eine Transplantation benötigen.

Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

Der CTP-Score fasst Laborparameter (Bilirubin, Albumin und Prothrombin) sowie klinische Komplikationen der Zirrhose (Aszites und Enzephalopathien) zusammen (siehe Tabelle 3-4). Die Patienten werden drei verschiedenen Stadien (Child A mit 5-6 Punkten; Child B mit 7-9 Punkten und Child C mit 10-15 Punkten) zugeordnet [13]. Bei Patienten im Stadium B und C befindet sich die Leber in einem dekompensierten Zustand.

Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin mg/dL	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
Albumin g/dL	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
INR (Blutgerinnung)	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3
Aszites (Bauchwassersucht)	Keine	Leicht zu kontrollieren	Kaum zu kontrollieren
Hepatische Enzephalopathie (Schädigung/Veränderung des Gehirns)	Keine	Minimal (Grad I-II)	Koma (fortgeschritten) (Grad III-IV)

Abkürzungen: CTP: Child-Turcotte-Pugh; INR: International Normalized Ratio
 Der CTP-Score wird durch die Summe der Scores von Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Aszites und Enzephalopathie berechnet (zwischen 5-15 Punkten). Klasse A wird definiert durch das Erreichen von 5-6 Punkten, Klasse B durch 7-9 Punkte und Klasse C durch 10-15 Punkte.

Quelle: Modifiziert nach [13]

Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score

Der MELD-Score wurde 2002 eingeführt und dient der Priorisierung von Patienten mit höchster Therapiedringlichkeit bei der Organzuteilung im Rahmen von Lebertransplantationen. Der Score basiert auf den drei gängigen Laborparametern INR, Kreatinin und Bilirubin und wird mittels folgender Formel berechnet [38]:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \text{Log}_e(\text{Kreatinin}) + 3,78 \times \text{Log}_e(\text{Bilirubin}) + 11,2 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 6,43$$

Ein hoher Score zeigt an, dass der Patient ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist als ein Patient mit einem geringen Score [38].

Zielpopulation

Die Zielpopulation von G/P umfasst unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung Erwachsene mit einer chronischen HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Lebertransplantation,

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion [39].

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.

Die HCV-Infektion gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit und zählt zu den bedeutendsten Ursachen für die Entwicklung einer Leberzirrhose und eines HCC [5]. Nach Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften, ist eine frühzeitige Behandlung der HCV-Infektion in jedem Fall angezeigt [18, 40].

Das Ziel der Therapie ist die dauerhafte Elimination des HCV aus dem Körper und damit verbunden die Heilung der chronischen Hepatitis [1, 18, 40]. Als Marker der erfolgreichen Elimination gilt die fehlende Nachweisbarkeit von HCV-RNA 12 oder 24 Wochen nach Behandlungsende, das sogenannte anhaltende virologische Ansprechen (SVR) [18, 40].

Eine effektive antivirale Therapie und damit das Erreichen einer SVR verhindert mögliche extrahepatische Krankheitsmanifestationen sowie das Fortschreiten der Lebererkrankung, reduziert das Risiko für die Entwicklung eines HCC und verbessert die Lebensqualität der Patienten [1, 40]. Zudem wird durch die Elimination des Virus die Möglichkeit der Übertragung auf andere Personen unterbunden und führt demnach zu einer Senkung der Krankheitslast und Mortalität in der Bevölkerung durch weitere HCV-Infektionen [1].

Gerade in frühen Stadien ist es wichtig, wirksame Therapien einzusetzen, um eine langfristige Schädigung der Leber zu vermeiden bzw. die Schäden so gering wie möglich zu halten [25]. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist entscheidend, da Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose auch bei Erreichen einer SVR noch ein weiterhin erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Folgeerkrankung eines HCC haben [40, 41].

Durch die Entwicklung neuer direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) haben sich in den letzten Jahren die Heilungschancen der HCV-Infektion deutlich verbessert [1]. Nach wie vor ist jedoch RBV Bestandteil der meisten zugelassenen Therapieoptionen für Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Die Gabe von RBV ist verteilt auf mehrere Tabletten zu zwei Tageszeitpunkten und geht mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen (allen voran Anämie und Fatigue) einher [42, 43]. Diese Nebenwirkungen beeinträchtigen die Verträglichkeit der Therapie, die Lebensqualität der Patienten während der Therapie, aber auch die

Anwendbarkeit der Therapien bei bestimmten Patientengruppen (entsprechend der Warnhinweise und Gegenanzeigen von Ribavirin [44]).

Darüber hinaus weisen einige der zugelassenen DAA eine niedrige Resistenzbarriere auf [45], wodurch die antivirale Wirksamkeit der DAA bei bestimmten Resistenzvarianten stark vermindert ist; damit steigt das Risiko eines Therapieversagens (insbesondere Relapse) teils erheblich [46]. Hieraus resultiert die Notwendigkeit bei betreffenden Therapieregimen vor Ersttherapie bestehende Resistenzen (insbesondere im Nichtstruktur [NS]5A-Target) mittels HCV-Resistenzanalyse auszuschließen [46]. Eine solche Empfehlung zur HCV-Resistenzanalyse besteht nach geltender Therapieleitlinie u. a. für die Kombination Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) bei Genotyp-1a-Patienten (mit Viruslast über 800.000 IU (International Unit)/mL) sowie für die Kombination SOF/VEL bei Genotyp-3-Patienten [46, 47]. Ebenso spielen bei einigen Therapieoptionen weitere Faktoren (wie beispielsweise Ausgangsviruslast, bestimmte Laborwerte) eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung [46]. Insgesamt verkompliziert dies das Therapiemanagement und erhöht das Risiko einer nicht erfolgreichen Behandlung für Arzt und Patient, falls diese Faktoren nicht berücksichtigt werden [46].

Ein weiterer medizinischer Bedarf besteht in der Verkürzung der Therapiedauer, da hierdurch das Risiko eines Auftretens von Nebenwirkungen und der Aufwand für das Therapiemonitoring reduziert werden und der Patient schneller Gewissheit über den Therapieerfolg erlangt.

Zudem sind einige der auf dem Markt befindlichen HCV-Medikamente durch potenzielle Medikamenteninteraktionen bzw. durch bestehende Gegenanzeigen bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen bzw. Begleitmedikationen nur eingeschränkt einsetzbar [46]. Die Erweiterung der Therapieoptionen bietet dem behandelnden Arzt somit grundsätzlich mehr Möglichkeiten zur Wahl einer interaktionsarmen und wirksamen HCV-Therapie.

Des Weiteren gibt es für einige Patientengruppen nach wie vor keine zugelassenen IFN-freien Behandlungsoptionen und daher einen hohen medizinischen Bedarf an weiteren therapeutischen Optionen. Zu diesen Patientengruppen zählen u. a. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 [46].

RBV-Freiheit in der G/P-Therapie

RBV ist ein synthetisches Nukleosid-Analogon, welches gegen einen Vielzahl von Viren wirksam ist. RBV wurde vor der Zeit der neueren DAA-Regime (vor 2014) nur in Kombination mit Interferon zur Therapie der HCV-Infektion eingesetzt [48, 49]. Allerdings ist es je nach Patientengruppe auch bei den heutigen IFN-freien HCV-Therapien mit DAA teils noch notwendig, RBV hinzuzugeben [46]. Beispielsweise können durch die Zugabe von RBV bei schwer behandelbaren Patienten, wie z. B. Patienten mit Genotyp 3 bzw. Patienten mit Genotyp 1 und Zirrhose, die Ansprechraten in einem klinisch relevanten Maße erhöht und/oder die notwendige Therapiedauer verkürzt werden [46]. In allen bislang zugelassenen DAA gibt es Patientengruppen, in denen die Kombination mit RBV empfohlen wird [46]

bzw. die Therapie nur in Kombination mit RBV zugelassen ist (siehe Modul 2). Entsprechend existiert derzeit kein IFN-freies DAA-Regime, welches innerhalb von Zulassung und aktueller Leitlinien-Empfehlung gänzlich frei von RBV empfohlen wird.

Limitierend lässt sich festhalten, dass der Einsatz von RBV mit unter Umständen schweren Nebenwirkungen (v .a. Anämie) assoziiert sein kann, weswegen es zu Dosisanpassungen bzw. einem früheren Therapieabbruch kommen kann [42, 43]. Schätzungsweise 1%-5% der Patienten, die eine IFN-freie DAA-Therapie unter Alltagsbedingungen erhielten, brachen die Therapie ab, häufig aufgrund von RBV-bedingten Nebenwirkungen [50-52]. Die häufigsten RBV-assozierten Nebenwirkungen unter DAA-Regimen sind Übelkeit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Hautausschläge und hämolytische Anämien [43, 53-55]. Diese Nebenwirkungen können die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und die Therapieadhärenz der Patienten beeinträchtigen [56, 57]. Zudem erhöht sich das Risiko auf Erythropoetin-Gaben oder Bluttransfusionen angewiesen zu sein. Schwere Anämien können zudem die Morbidität und Mortalität erhöhen [57]. Vor allem Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten im Hinblick auf die Entwicklung einer Anämie engmaschig kontrolliert werden [44, 58]: Da RBV renal eliminiert wird, kommt es bei diesen Patienten zu einem erheblichen Anstieg der RBV-Plasmakonzentrationen, was sich negativ auf das Nebenwirkungsspektrum auswirken kann [51]. Daher werden bei diesen Patienten generell RBV-Dosisanpassungen empfohlen.

Neben dem Verträglichkeitsprofil bestehen bestimmte Gegenanzeigen bei der Anwendung von RBV. So können bestimmte Patientengruppen (wie beispielsweise Patienten mit bestimmten Formen von Herzerkrankungen oder Patienten mit Hämoglobinopathien) kein RBV erhalten. Für diese Patienten stellen RBV-haltige Therapien keine Option dar. Somit stehen für diese Patientengruppen nur eingeschränkte Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

G/P ist eine neue Therapieoption, die zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C mit den Genotypen 1-6 unabhängig vom Vorliegen einer kompensierten Zirrhose und ohne die Zugabe von RBV - auch bei schwer zu therapierenden Patienten - zugelassen ist. Durch die Zulassung von G/P steht HCV-infizierten Patienten demnach erstmals eine komplett RBV-freie Therapieoption bei allen Genotypen zur Verfügung.

G/P zur Therapie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Dialysepatienten

Für Patienten mit Nierenerkrankungen, insbesondere Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten, gab es bislang nur wenige Therapieoptionen [46]. In Patienten mit schweren Nierenerkrankungen können HCV-Medikamente, die renal eliminiert werden, nur begrenzt eingesetzt werden.

Wie bereits angeführt, wird RBV, welches Bestandteil einiger DAA-Therapien ist, renal eliminiert. Aufgrund der Verminderung der Kreatinin-Clearance ist die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verändert [44]. Bei Patienten mit einer verminderten Kreatinin-Clearance bzw. bei Dialysepatienten ist daher eine Dosisanpassung bei Anwendung von RBV erforderlich sowie eine engmaschige Kontrolle auf die Entwicklung einer Anämie

[44]. Die aktuellen Therapieleitlinien der deutschen Fachgesellschaften empfehlen entsprechend bei Patienten mit RBV-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen bei gleicher Wirksamkeit den bevorzugten Einsatz einer RBV-freien Therapie [46].

SOF, welches nicht nur in Kombination mit RBV, sondern auch mit LDV, Daclatasvir (DCV), Simeprevir (SMV) oder VEL eingesetzt wird, wird ebenfalls überwiegend renal eliminiert und darf nur bei Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden; für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gibt es für SOF daher keine Dosisempfehlung [59]. Für den Wirkstoff SMV, welcher in Kombination mit SOF oder peg-IFN/RBV eingesetzt werden kann, liegt ebenfalls keine Dosisempfehlung für die Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor [60]. Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) können mit OBV/PTV/r±DSV oder auch der Kombination EBR/GZR in unveränderter Dosis behandelt werden [47, 55]. Allerdings besteht für diese beiden Therapieoptionen aufgrund ihres Wirkprofils lediglich eine Zulassung in den Genotypen 1 und 4. Demnach haben Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) oder Dialysepatienten mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 aktuell keine zugelassene Therapieoption und einen hohen medizinischen Bedarf [46].

Auch G/P wird nur minimal renal eliminiert und kann daher ohne Dosisanpassung sowohl bei Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz als auch Dialysepatienten eingesetzt werden [39]. Durch das pangentypische Wirkprofil von G/P können nun erstmals Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) mit den Genotypen 2, 3, 5 und 6 einer IFN-freien Therapie zugeführt werden. Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten, gewährte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) ein beschleunigtes Zulassungsverfahren für G/P [61].

Hohe Resistenzbarriere von Glecaprevir (GLE) und Pibrentasvir (PIB) ohne Notwendigkeit für eine Resistenztestung bei Ersttherapie

Die Vermeidung von viralen Resistenzen gegenüber DAA stellt nach wie vor eine Herausforderung in der Entwicklung neuer DAA dar [62, 63]. Aufgrund der hohen Replikationsrate und der Leseungenauigkeit der viralen RNA-Polymerase entstehen vor Therapiebeginn in jedem infizierten Patienten HCV-Quasispezies, die sich genetisch leicht unterscheiden. Einige dieser HCV-Mutanten können zu einer Resistenz gegenüber der antiviralen Therapie führen [63, 64]. Zudem kann auch der Selektionsdruck einer antiviralen Therapie bestimmte Virusmutanten gegenüber dem Wildtyp bevorzugen. Diese präexistenten oder selektionierten resistenzassoziierte Substitutionen (RAS) gegenüber DAA beeinflussen deren antivirale Aktivität und können sich negativ auf die Heilungsrate auswirken und/oder zu einem viralen Durchbruch unter Therapie oder einem Relapse nach Abschluss der Therapie führen [46, 62, 65]. Ein Therapieversagen ist mehrheitlich mit dem Nachweis von RAS in den betreffenden Zielstrukturen verbunden, insbesondere bei Einsatz von NS5A-Inhibitoren. Diese NS5A-RAS können dabei bis zu vielen Jahren persistieren [64, 65]. Gleichzeitig

existieren nur sehr eingeschränkt Optionen zur Retherapie von Patienten mit Versagen auf eine Ersttherapie [46]. Eine erfolgreiche Ersttherapie und die Vermeidung von Resistenzen ist daher ein primäres Therapieziel.

Insbesondere das Vorliegen von bestimmten NS5A-RAS sorgt bei den IFN-freien Therapieoptionen EBR/GZR, SOF/VEL und SOF+DCV für geringere SVR-Raten in einigen Patientengruppen [46]. Bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer negativer Prädiktoren (wie Leberzirrhose oder hoher Ausgangsviruslast) kann sich dieser Effekt teils verstärken [46, 66]. Um diesem Umstand zu begegnen, empfehlen die deutschen Fachgesellschaften für die Kombinationen EBR/GZR, SOF/VEL und SOF+DCV bestimmte Patientengruppen vor Ersttherapie auf bestehende Resistenzen im NS5A-Target mittels HCV-Resistenzanalyse zu untersuchen [46].

Bei der Therapie von Patienten mit Genotyp 1a mit EBR/GZR über 12 Wochen lagen die SVR-Raten bei Patienten ohne relevante NS5A-RAS bei 97%, bei Patienten mit relevanten NS5A-RAS zu Baseline jedoch nur bei 53% [46]. Der Nachweis von relevanten NS5A-RAS ist hier demnach prädiktiv für das Therapieansprechen, allerdings nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast über 800.000 IU/mL. Vor einer Therapie mit EBR/GZR sollte bei Patienten mit Genotyp 1a und HCV-RNA über 800.000 IU/mL eine NS5A-Resistenzanalyse erfolgen [46, 47]. Bei Patienten mit nachweisbarer relevanter NS5A-Resistenz sollte die Therapie auf 16 Wochen verlängert und zusätzlich RBV gegeben werden [46, 47].

Auch in Patienten mit Genotyp-3-Infektion wurden unter Therapie mit SOF+DCV oder SOF/VEL erhebliche Unterschiede der SVR-Rate zwischen Patienten mit und ohne NS5A-RAS zu Baseline nachgewiesen. Bei Vorliegen von präexistente NS5A-Resistenzen (im Wesentlichen Y93H) sind reduzierte SVR-Raten zu erwarten (SOF/VEL 84%, SOF+DCV 68%) [46]. Diese Unterschiede waren sowohl bei Patienten mit als auch solchen ohne Zirrhose nachweisbar, bei Patienten mit Zirrhose waren diese aber deutlicher ausgeprägt [46]. Bei Patienten mit nachweisbarer relevanter NS5A-Resistenz kann die DAA-Therapie zusätzlich mit RBV verordnet werden zur Steigerung der SVR-Raten [46]. Insgesamt verkompliziert die Anfälligkeit gegenüber Resistenzen das Therapiemanagement, bedingt unter Umständen die Hinzunahme von RBV und erhöht das Risiko einer nicht erfolgreichen Behandlung für Arzt und Patient, falls Resistenzen nicht berücksichtigt werden [46].

Im Vergleich zur Mehrheit der aktuellen NS5A-Inhibitoren wie DCV, OBV und LDV zeichnet sich PIB durch eine deutlich höhere Resistenzbarriere aus und ist daher auch bei HCV-Varianten mit resistenzassoziierten NS5A-Substitutionen hochwirksam, die bei vielen derzeitigen Therapieoptionen die Effektivität der Therapie vor allem in den HCV-Genotypen 1a und 3 einschränken [40, 45]. Auch GLE weist im Vergleich zu aktuellen NS3/4A-Inhibitoren wie SMV, GZR und PTV ein besseres Resistenzprofil auf und ist auch bei HCV-Varianten mit NS3/4A-Substitutionen, die zu einer Resistenz gegenüber anderen NS3/4A-Inhibitoren führen, antiviral wirksam [45]. Diese Vorteile im Resistenzprofil sowie die Kombination der beiden Wirkstoffe mit nicht überlappenden Resistenzprofilen minimieren das Risiko eines Therapieversagens.

Entsprechend entfällt bei der Therapie mit G/P grundsätzlich eine Resistenz-Testung vor Therapiebeginn, die wie zuvor beschrieben laut aktueller Leitlinien mehrerer deutschsprachiger Fachgesellschaften für Patienten mit einer Genotyp-1a-Infektion vor einer Therapie mit EBR/GZR, für Patienten mit einer Genotyp-3-Infektion vor Beginn der Behandlung mit DCV oder VEL empfohlen wird [46].

Wirksamkeit von G/P bei Patienten mit HCV vom Genotyp 3

Der Genotyp 3, der von allen Genotypen in Deutschland am zweithäufigsten auftritt, ist bislang am schwersten behandelbar [67]. Lange Zeit war die zur Verfügung stehende Auswahl an HCV-Medikamenten auf die Wirksamkeit in nur einigen Genotypen (überwiegend Genotyp 1 und 4) eingeschränkt. Zurückzuführen ist dies oftmals darauf, dass viele DAA (wie beispielsweise DSV) im Genotyp 3 keine ausreichende antivirale Wirksamkeit besitzen [68]. Nur einige der neueren DAA, wie auch G/P, weisen pangentypisch eine hohe antivirale Wirksamkeit auf.

Bis zur Zulassung von G/P standen Patienten mit Genotyp 3 lediglich SOF-basierte DAA-Therapien zur Verfügung. Bis zur Einführung von SOF/VEL wurden SOF-basierte Therapien über eine Therapiedauer von 24 Wochen und der Zugabe von RBV angewendet (SOF+RBV bzw. LDV/SOF+RBV) [59, 69]. Die Therapie mit SOF/RBV über 24 Wochen wird jedoch aufgrund der nicht ausreichenden antiviralen Effektivität nicht mehr als primäre Therapieoption empfohlen [40, 46]. Für LDV wird lediglich eine geringe antivirale Aktivität gegenüber Genotyp 3 vermutet. Die Kombinationstherapie LDV/SOF wird daher ebenfalls nicht empfohlen [40, 46]. Weitere IFN-freie Therapieoptionen, die auch in den Leitlinien zur Therapie der Genotyp-3-Infektion empfohlen werden, umfassen die Kombination von SOF mit DCV bzw. VEL [46]. Je nach Zirrhosestatus ist mit diesen Regimen eine Therapiedauer von 12-24 Wochen und/oder die Zugabe von RBV nötig [70, 71]. Mit G/P kann die Therapiedauer in therapienaiven Patienten mit Genotyp 3 ohne Zirrhose auf 8 Wochen verkürzt werden. In therapienaiven Patienten mit Zirrhose liegt die empfohlene Therapiedauer bei 12 Wochen, bei vorbehandelten Patienten sollte G/P für 16 Wochen gegeben werden [39].

Durch eine 12-wöchige Therapie mit SOF+DCV wurden in Patienten ohne Zirrhose SVR-Raten von 96% erreicht, in Patienten mit Zirrhose lediglich 63% [46, 72]. Durch die Zugabe von RBV und der Verlängerung der Therapie auf 16 Wochen konnten die SVR-Raten in Patienten mit Zirrhose auf bis zu 89% erhöht werden [73]. Durch die fixe Kombination von SOF/VEL für 12 Wochen wurden in Patienten ohne Zirrhose SVR-Raten von 97%, in Patienten mit Zirrhose von 91% erreicht. In therapienaiven Patienten lag die SVR-Rate bei 97%, in vorbehandelten Patienten bei 90% [74]. Entsprechend stellen das Vorliegen einer Zirrhose sowie Therapieerfahrung potenzielle negative Prädiktoren dar. Nach den deutschen Therapieleitlinien kann bei therapieerfahrenen Patienten sowie Patienten mit Zirrhose zur Steigerung der SVR-Raten zusätzlich RBV gegeben werden, was allerdings die Verträglichkeit der Therapie beeinträchtigt [46].

Darüber hinaus weisen sowohl SOF+DCV als auch SOF/VEL bei der Behandlung von Genotyp-3-Patienten, wie zuvor beschrieben, eine gewisse Anfälligkeit gegenüber

Resistenzen im NS5A-Target (insbesondere der Y93H-Variante) auf, was das Risiko einer nicht erfolgreichen Behandlung erhöht [46, 75].

Die hier aufgeführten Daten der bislang in den Leitlinien empfohlenen Therapien zur Behandlung der Genotyp-3-Infektion machen deutlich, dass der Genotyp 3 – vor allem in Patienten mit Zirrhose oder in vorbehandelten Patienten – nach wie vor schwerer behandelbar ist und mit den bislang vorhandenen Therapieoptionen ein gewisser Anteil an Genotyp-3-Patienten nicht ausreichend effektiv therapiert werden kann. In klinischen Studien mit G/P konnten in Patienten mit Genotyp-3-Infektion ohne RBV SVR-Raten von über 95% erreicht werden, dies auch in ansonsten schwer behandelbaren Patienten mit Zirrhose oder vorbehandelten Patienten (siehe Modul 4). Durch die Zulassung von G/P steht diesen Patienten nun eine hocheffektive, RBV-freie antivirale Therapie zur Verfügung ohne Notwendigkeit für eine Resistenztestung. Gewisse Genotyp-3-Patientengruppen (therapienaive Patienten ohne Zirrhose) profitieren zudem von einer deutlich verkürzten Therapiedauer von 8 Wochen.

Optimierung des Therapieansatzes durch G/P

Neben den oben genannten Aspekten besteht grundsätzlich ein medizinischer Bedarf nach einer Optimierung des Therapieregimes. Aktuell verkomplizieren viele Faktoren das Therapieregime sowie das Therapiemanagement mit IFN-freien Regimen. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem Arzneimittelinteraktionen, Abhängigkeiten der Therapie von Viruslast und weiteren Laborparametern sowie ein verpflichtendes Monitoring von ALT-Werten unter Therapie.

HCV-infizierte Patienten nehmen oftmals eine Vielzahl an Begleitmedikationen ein, um Komorbiditäten und/oder die Nebenwirkungen der HCV-Therapie zu behandeln [76]. Bei der gleichzeitigen Einnahme von HCV-Medikamenten und Begleitmedikationen können pharmakologische Wechselwirkungen auftreten. Vor dem Einsatz jeglicher DAA sollen daher mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten, Heilpflanzen oder Drogen geprüft werden [46].

Alle bislang zugelassenen DAA wirken entweder als Substrat, Inhibitor und/oder Induktor von metabolischen Enzymen und/oder Transportern [76, 77] und können somit mehr oder weniger starke Wechselwirkungen mit Begleitmedikationen verursachen. Wie bereits beschrieben können Arzneimittelwechselwirkungen die Sicherheit der Medikamente negativ beeinflussen und zu einer Einschränkung der Wirksamkeit führen [76]. Grundsätzlich sollten bei bekannten Arzneimittelwechselwirkungen andere DAA-Regime, Dosisanpassungen der DAA oder der Begleittherapie, sowie Unterbrechungen der Begleitmedikationen in Betracht gezogen werden [46]. Bei GLE und PIB handelt es sich lediglich um schwache Inhibitoren von Cytochrom P450 (CYP)1A2 und CYP3A, wodurch keine signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen mit der Mehrheit der Begleitmedikationen zu erwarten sind [78]. Bestehende Interaktionen wurden in entsprechenden Interaktionsstudien untersucht und sind in Fachinformation und relevanten Informationsportalen beschrieben [39]. Zudem

kommt G/P ohne pharmakologischen Booster, wie beispielsweise Ritonavir, aus, welche mit entsprechenden Wechselwirkungen assoziiert sein können [55].

Weiterhin bestehen für G/P keine Abhängigkeiten der Therapiedauer von Viruslast und weiteren Laborparametern. Solche Abhängigkeiten von der Viruslast finden sich in den Empfehlungen der deutschen Fachgesellschaften, beispielsweise für die 8-wöchige Therapie mit LDV/SOF bei Genotyp-1-Patienten [46]. Da die gemessene Höhe der Ausgangsviruslast vom Testverfahren beeinflusst werden kann, erhöht eine solche Abhängigkeit von der Ausgangsviruslast unter Umständen das Risiko einer nicht erfolgreichen Therapie [79]. Ein solches Risiko besteht für die Therapie mit G/P nicht. Ebenfalls ist kein verpflichtendes Monitoring von ALT-Werten unter G/P-Therapie notwendig, was dem Patienten unter Umständen zusätzliche Blutentnahmen spart. Somit wird mit G/P insgesamt eine Optimierung des Therapieansatzes erreicht.

Fazit

Durch die heute zugelassenen Therapieoptionen wird der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der chronischen Hepatitis C nicht vollumfänglich gedeckt. Die Therapie mit G/P bietet die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert zudem den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf in einigen Patientengruppen:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) in den Genotypen 2, 3, 5 und 6. Für diese Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption
- Hohe Heilungsraten von 95%-97% (SVR₁₂) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion mit Therapieerfahrung und/oder kompensierter Zirrhose
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten
- Hohe Resistenzbarriere (ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung)
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern

G/P bietet demnach Patienten mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. G/P weist zudem auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit Genotyp 3 oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten, sehr gute Heilungsraten auf (siehe Modul 4).

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.

Weltweit sind etwa 130-150 Millionen Menschen von einer chronischen HCV-Infektion betroffen; dies entspricht etwa 2% der Weltbevölkerung [5]. Innerhalb Europas variiert die Prävalenz der chronischen Hepatitis aufgrund lokaler und regionaler Unterschiede in Übertragungswegen oder unterschiedlicher Regelungen und Aufzeichnungen im Gesundheitssystem. Die niedrigste Prävalenz-Einschätzung ($\leq 0,5\%$) wurde in Nordeuropa, die höchsten Prävalenzen ($\geq 3\%$) in südlichen ländlichen Regionen, in Rumänien, Griechenland und Italien festgestellt [10].

Obwohl es sich bei Hepatitis C laut Infektionsschutzgesetz um eine in Deutschland meldepflichtige Infektionskrankheit handelt, ist die Datenlage zur Epidemiologie vage. Robuste allgemeine Daten zur Infektion und Erkrankung sind kaum verfügbar. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass die eingesetzten labordiagnostischen Marker keine Rückschlüsse auf die Dauer, Aktualität oder Chronifizierung der Infektion geben, zum anderen verläuft bei einem großen Teil der Erkrankten die Infektion asymptomatisch oder unspezifisch (etwa 75%), wodurch Diagnosen entweder verspätet oder überhaupt nicht gestellt bzw. gemeldet werden [5, 80, 81]. Die Gesamtheit der übermittelten Fälle enthält demnach einen erheblichen Anteil bereits chronischer Hepatitis-C-Fälle. Die Zahl der Neuinfektionen kann hierdurch unterschätzt werden.

Bis Ende 2014 war das Vorliegen einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus anhand eines HCV-Antikörpernachweises meldepflichtig, unabhängig vom Vorliegen einer aktiven Infektion und dem klinischen Bild. Dies führte zu Meldung von bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch von erfolgreich therapierten Infektionen, sowie zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfachmeldungen und -erfassungen. Daraus resultierte demnach eine Überschätzung der Zahl der Neuinfektionen. Zur Annäherung an die wahre Inzidenz von Neudiagnosen wurde die Falldefinition des Robert Koch-Institutes (RKI) am 01.01.2015 dahingehend geändert, dass nur der direkte Erregernachweis und damit eine aktive virämische Infektion als tatsächlicher HCV-Fall behandelt wird und damit meldepflichtig ist [1, 5, 81].

Prävalenz der Hepatitis C

Hinsichtlich der Annahmen zur Prävalenz der HCV-Infektionen in Deutschland besteht eine große Heterogenität, sowohl bezogen auf die Gesamtbevölkerung, als auch auf verschiedene Risikogruppen und räumliche/geografische Bereiche.

Der Bundesgesundheitsurvey von 1998 (BGS98) war die erste repräsentative gesamtdeutsche Untersuchung zum Gesundheitszustand der Erwachsenenbevölkerung. Insgesamt 6.748 Teilnehmer wurden in den Jahren 1997 bis 1999 auf serologische Marker der Hepatitis C untersucht [82]. Die Anti-HCV-Prävalenz (Prävalenz von HCV-Antikörpern) lag bei 0,4%. Nur 83,7% der Personen mit positivem HCV-Antikörper-Nachweis waren HCV-RNA-positiv und demnach akut infektiös. Die aktuellsten bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zur Seroprävalenz von Hepatitis C stammen aus der ersten Erhebungswelle (2008-2011) der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), welche durch das RKI in 180 Städten und Gemeinden in Deutschland durchgeführt wurde. In dieser Studie lag die Anti-HCV-Prävalenz bei 0,3% (95%-Konfidenzintervall: 0,1%–0,5%) (siehe Tabelle 3-5). In dieser Studie waren jedoch nur ungefähr zwei Drittel der untersuchten HCV-Antikörper-positiven Personen auch HCV-RNA-positiv [80].

Im Gegensatz zu Untersuchungen aus vorangegangenen Jahren zeigen die Daten der DEGS1 keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Jedoch zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Altersklassen. In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen zeigten sich keine positiven Befunde (Tabelle 3-5), wenngleich bei der BGS98 bereits in der Altersgruppe der 20-29-Jährigen positive Befunde gemeldet wurden [80].

Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern

(Anti-HCV bestätigt positiv und/oder HCV-RNA positiv) nach Geschlecht und Altersgruppen aus DEGS1 2008-2011 in Prozent mit 95%-Konfidenzintervallen. $n_{\text{ungewichtet}}=7.047$

	18-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	Gesamt
Frauen	0	0	0	0,2 (0,0 - 0,8)	0,1 (0,0 - 0,9)	0,4 (0,1 - 1,9)	1,2 (0,3 - 5,6)	0,3 (0,1 - 0,8)
Männer	0	0	0	0,6 (0,1 - 2,6)	0,5 (0,1 - 2,3)	0,2 (0,0 - 0,8)	0	0,3 (0,1 - 0,7)
Gesamt	0	0	0	0,4 (0,1 - 1,3)	0,3 (0,1 - 1,1)	0,3 (0,1 - 0,9)	0,7 (0,1 - 3,2)	0,3 (0,1 - 0,5)

Quelle: [80]

Es ist davon auszugehen, dass die im BGS98 und der DEGS1 ermittelten Anti-HCV-Prävalenzen die Gesamtprävalenz aufgrund fehlender Repräsentation von Risikopopulationen leicht unterschätzen. Risikopopulation, wie Drogenkonsumenten und Haftinsassen, waren in diesen Untersuchungen unterrepräsentiert bzw. nicht vertreten.

Ergebnisse einer vom RKI initiierten Studie zu Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland (DRUCK-Studie) zeigen deutlich höhere Prävalenzen [83]. Diese Studie untersuchte die Verbreitung des HBV, HCV und HIV bei i. v. Drogengebrauchenden in acht Städten mit einer größeren Drogenszene. Die Anti-HCV-Prävalenz lag je nach Studienstadt zwischen 42% und 73% [83]. HCV-RNA-positiv, und demnach potenziell behandlungsbedürftig, waren 23%-54% der Personen. Auch bei

Gefängnisinsassen wurden im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höhere Prävalenzraten berichtet [1].

Erwartungsgemäß liegt die HCV-Prävalenz in Metropolregionen mit mehr Risikogruppen höher als in ländlichen Gegenden. In einer Studie mit Patienten zweier Notaufnahmen in Berlin und Frankfurt, lag die Anti-HCV-Prävalenz bei 2,6% (95% Konfidenzintervall: 2,4-2,8) [84]. Eine vergleichbare Prävalenzrate von 2,7% wurde in einer Studie an einem Notfallkrankenhaus in der Metropolregion Frankfurt/Rhein-Main gezeigt [85]. Auch in diesen Studien waren jedoch nur 68% [84] bzw. 42% [85] der untersuchten HCV-Antikörper-positiven Personen auch HCV-RNA-positiv und demnach aktiv infektiös.

Wie bereits erwähnt, liegt nur bei HCV-RNA-positiven Patienten eine anhaltende Virusreplikation mit möglicher Indikation zu einer antiviralen Behandlung vor [18]. Vor dem Jahr 2015 gingen in die Berechnung der Prävalenzraten jedoch auch Personen ein, die lediglich HCV-Antikörper-positiv waren, aber nicht aktiv infektiös erkrankt waren [5]. Bislang publizierte Prävalenzraten basieren auf der Anti-HCV-Prävalenz und enthalten entsprechend auch Personen mit bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch erfolgreich therapierten Infektionen. Im BGS98 und in der DEGS1 lag der Anteil aktiver Infektionen bei nur etwa 84% bzw. 67% der Personen. Die publizierten Prävalenzraten vor der Änderung der Falldefinition stellen daher eine Überschätzung der tatsächlichen virämischen Prävalenz dar.

Es ist weiterhin davon auszugehen, dass durch die seit 2011/2014 verfügbaren hoch wirksamen Therapien (v. a. jene ab 2014 mit SVR-Raten von >90%), der überwiegende Anteil an diagnostizierten Patienten ausgeheilt sein wird und keine neue/weitere Therapie benötigt. Auch das RKI geht derzeit von einer niedrigeren (0,2%-0,3%) als den im BGS98 und der DEGS1 berichteten Prävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung aus [1].

Die in der DEGS1 [80] und dem BGS98 [82] ermittelten Anti-HCV-Prävalenzen von 0,4% bzw. 0,3% sind zwar aufgrund der fehlenden Repräsentation von Risikogruppen leicht unterschätzt, auf der anderen Seite ist auch von einer Überschätzung auszugehen, da diese Prävalenzraten nicht nur auf aktiv infektiösen Hepatitis-C-Fällen basieren (Anti-HCV-Antikörper versus HCV-RNA) und zudem davon auszugehen ist, dass ein Großteil der Patienten bereits austherapiert ist. Um den hier genannten Unsicherheiten Rechnung zu tragen wird ein Aufschlag bzw. Abzug von 0,1% auf die Zahlen aus der DEGS1 bzw. dem BGS98 (0,3% bzw. 0,4%) als gerechtfertigt betrachtet. Im Rahmen dieses Dossiers wird daher eine Prävalenz von durchschnittlich 0,35% (0,2%-0,5%) angenommen.

Inzidenz der Hepatitis C

Im Jahr 2015 wurden 4.887 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C an das RKI übermittelt, was einer bundesweiten Inzidenz von 6,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner entspricht [5]. Die ermittelte Inzidenz von Erstdiagnosen war damit deutlich niedriger als im Vorjahr und niedriger als der Median der Jahre 2009-2013 (6,4). Es zeigte sich keine Saisonalität im zeitlichen Verlauf. Die Abbildung 1 zeigt deutlich den seit 2004 beobachteten rückläufigen Trend der absoluten Fallzahlen der Erstdiagnosen, welcher sich seit dem Jahr 2009 verlangsamt und nachfolgend relativ stabil ist [81].

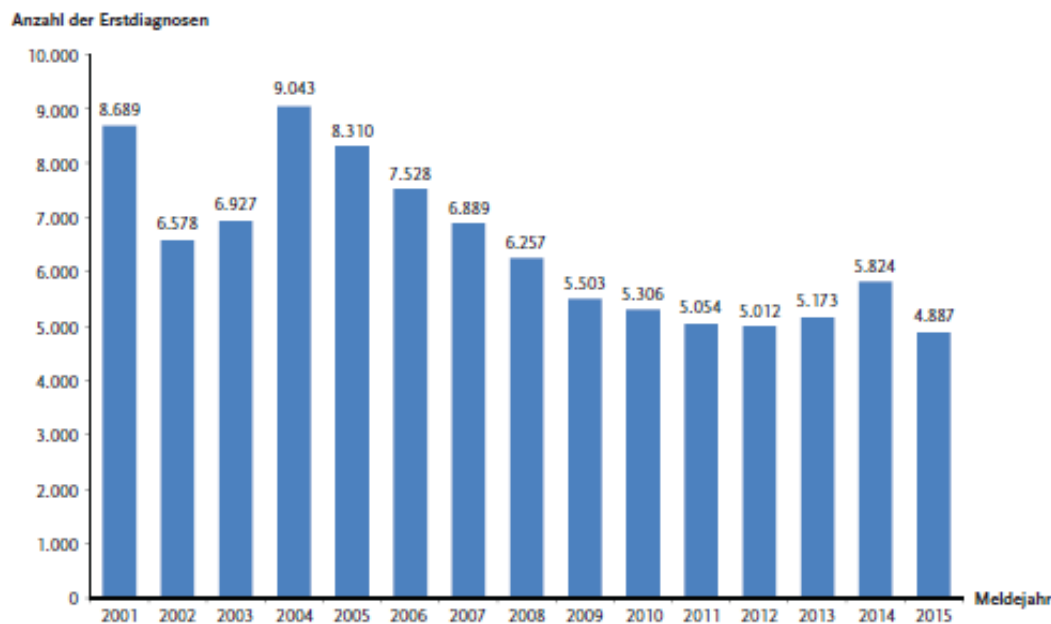


Abbildung 1: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Diagnosen pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland 2001-2015

(In den Säulen: Anzahl der absoluten Erstdiagnosen)

Quelle: [5]

Verteilung der Genotypen

Hinsichtlich der Verteilung der Genotypen wurde in vorangegangenen Nutzendossiers im Anwendungsgebiet bislang auf die Publikation von Hüppe et al. aus dem Jahr 2008 verwiesen [8]. Inzwischen sind aktuellere Daten zur Prävalenz der einzelnen Genotypen in Deutschland verfügbar. In der von Kartashev et al. veröffentlichten Studie wurden in den Jahren 2011-2015 bei insgesamt 37.839 Patienten mit Hepatitis C an 52 Zentren in Österreich, Belgien, Israel, Italien, Luxemburg, Portugal, Russland, Spanien, Großbritannien und Deutschland die HCV-Genotypen bestimmt. In Deutschland wurde im Zuge dessen bei 8.332 Patienten an 10 Zentren in 8 Städten eine HCV-Genotypisierung durchgeführt [9].

In einer weiteren aktuellen Studie, der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C, wurden im Jahr 2014 insgesamt 1.471 Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne aktuelle Therapie eingeschlossen [7]. Die Studie wurde bundesweit an 40 deutschen Hepatitis-Zentren durchgeführt [7] und kann daher als repräsentativste Quelle für die Verteilung der Genotypen in der deutschen Gesamtbevölkerung gesehen werden. Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 erwähnt variiert die Verteilung der Genotypen je nach untersuchter Region. Zudem unterliegt die Prävalenz der einzelnen HCV-Genotypen einem zeitlichen Wandel [86]. Leichte Unterschiede in der Verteilung der Genotypen sind demnach im Laufe der Jahre zu erwarten. In Übereinstimmung mit der Publikation von Hüppe et al. 2008 [8] und Kartashev et al. 2016 [9], ist der Genotyp 1 jedoch der häufigste Genotyp, gefolgt von Genotyp 3. Die Genotypen 5 und 6 spielen in Deutschland nur eine untergeordnete Rolle (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Verteilung der Genotypen in Deutschland (aktuellste Daten)

	Hüppe et al 2008 [8]	Kartashev et al 2016 [9] ^a	Hüppe et al 2016 [7] ^a
Genotyp 1	61,7%	68,5%	73,8%
Genotyp 2	6,9%	4,0%	3,5%
Genotyp 3	28,0%	20,6%	18,3%
Genotyp 4	3,2%	6,5%	4,2%
Genotyp 5	0,1%	0,2%	0,2%
Genotyp 6	0,1%	0,3%	0,3%

a: Die Anteile summieren sich nicht auf 100% auf, da einige Patienten mit mehr als einem Genotyp infiziert sein können.

Patienten mit Zirrhose

Insgesamt entwickeln etwa 15%-30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose, wobei in den kommenden Jahren mit einer deutlichen Zunahme der Hepatitis-C-bedingten Leberzirrhose zu rechnen ist [5, 87]. Razavi et al. berichten einen Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose in Deutschland von 11,6% [24], in der Current C Studie lag der Anteil bei 12,2% [7]. In der Current C Studie war der Anteil an Patienten mit Zirrhose für die jeweiligen Genotypen wie folgt: Genotyp 1: 13,0%, Genotyp 2: 6,1%, Genotyp 3: 13,0%, Genotyp 4: 6,7%, Genotyp 5 und 6: 0,0% [88].

Anteil der HCV-Patienten nach Lebertransplantation

Die chronische Hepatitis C ist heutzutage der häufigste Grund für eine Lebertransplantation in Europa [5]. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation messbare HCV-RNA aufweisen, kommt es nach Lebertransplantation regelhaft zu Wiederauftreten der Infektion [40]. Diese führt ohne antivirale Behandlung aufgrund der immunsuppressiven Behandlung nach Transplantation meist zu einer raschen Gewebeschädigung und kann innerhalb weniger Jahre zu einer erneuten Leberzirrhose führen [40].

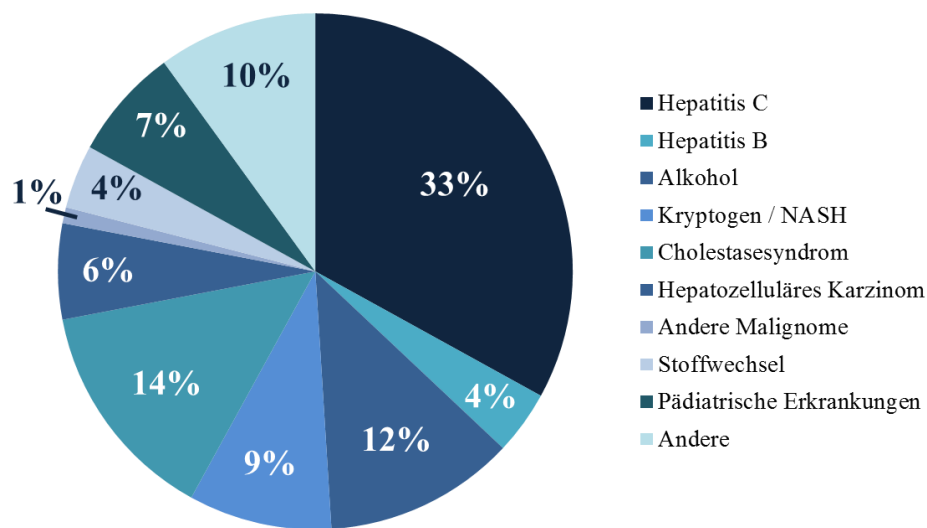


Abbildung 2: Gründe für Lebertransplantation in den USA 1992-2007

Abkürzungen: NASH: Nicht-alkoholische Steatohepatitis

Quelle: modifiziert nach [89]

In den Jahren 1988-1994 wurden in einem Zentrum in Deutschland 500 Lebertransplantationen durchgeführt. Bei 118 Fällen war eine HCV-Infektion die Indikation für eine Transplantation [90]. Dies entspricht einem Anteil von 23% für HCV-bedingte Lebertransplantationen. Im Jahr 2011 waren von 1.199 Lebertransplantationen in Deutschland 23% auf eine HCV-Infektion zurückzuführen. Dies entspricht 276 Lebertransplantationen im Jahr 2011 für Deutschland [91]. Laut Eurotransplant (ET) ist die Anzahl der Lebertransplantationen – sowie der Patienten auf der Warteliste – seit etwa 2011 jedoch rückläufig (siehe Abbildung 3) und in Deutschland wurden im Jahr 2016 nur noch 888 Lebertransplantationen durchgeführt [92, 93]. Unter der Annahme, dass der Anteil an HCV-bedingten Lebertransplantationen gleichbleibend 23% beträgt, errechnen sich 204 Lebertransplantationen für das Jahr 2016 in Deutschland.

Liver transplants in Germany, by year, by donor type, by organ combination										
Deceased donor transplants	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
liver	946	915	980	1048	1016	920	779	773	774	731
split liver	86	86	99	102	72	79	79	87	58	71
liver + heart	2	2		1	2		1			1
liver + heart + lungs				1						
liver + lungs	3		2		1	1		1	4	2
liver + pancreas	3	3	4	5	3	2	3	2	4	2
liver + pancreas + kidney	1		1	1	1	1				
liver + kidney	42	49	32	24	17	11	18	13	6	17
liver + kidney en bloc	1	2			1					
split liver + kidney	4	3	1	5	3	3	4	3		2
Total	1088	1060	1119	1187	1116	1017	884	879	846	826
Living donor transplants	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
liver	68	61	61	96	83	79	86	62	48	62
Total	68	61	61	96	83	79	86	62	48	62
Total all transplants	1156	1121	1180	1283	1199	1096	970	941	894	888

statistics.eurotransplant.org : 2052P_Germany_liver : 12.01.2017 : counting recipient transplants

Active waiting list (at year-end) in All ET, by year, by country, by organ										
Germany	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
kidney	8207	8003	8014	7869	7873	7919	7908	7961	7781	7876
heart	839	873	974	981	1039	1012	929	858	790	725
lung	594	593	657	642	606	483	443	432	409	390
liver	1940	1948	2163	2161	2119	1868	1534	1351	1280	1157
pancreas	247	263	314	304	282	254	229	244	248	275
Total patients	11481	11319	11711	11562	11586	11233	10784	10585	10238	10129

statistics.eurotransplant.org : 3021P : 02.01.2017 : patients waiting for multiple organs are counted for each organ

Abbildung 3: Lebertransplantationen und aktive Warteliste in Deutschland

Abkürzung: ET: Eurotransplant

Quelle: [92, 93]

In der Current C Studie wurde über alle Genotypen hinweg bei 0,5% der eingeschlossenen, diagnostizierten HCV-Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt [88]. Bezogen auf eine Anzahl von 118.221 diagnostizierte HCV-Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland würde dies 591 Lebertransplantationen entsprechen.

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.

Veränderung der Prävalenz

Hepatitis C ist weltweit verbreitet, wobei die Prävalenz regional stark schwankt. Im internationalen Vergleich zählt Deutschland zu den Niedrig-Prävalenzregionen, wobei Afrika, Zentral- und Ostasien die Regionen sind, die am meisten von der Infektion betroffen sind [5]. Seit September 2015 werden bei HCV-Neuinfektionen unter Asylsuchenden unter anderem auch Informationen zum Herkunftsland erhoben. Zwischen dem 1.10.2015 und dem 31.03.2016 wurden dem RKI 2.908 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C gemeldet, wovon 148 Personen (6,6%) asylsuchend waren. Von diesen Personen wurden am häufigsten Georgien, Pakistan und Russland als Geburtsland angegeben, Länder, in denen eine hohe HCV-Prävalenz berichtet wird [5]. Insgesamt ist der Einfluss der Migration auf die Prävalenz der Hepatitis C in Deutschland nur schwer abzuschätzen, da die tatsächliche Verbreitung des HCV unter den nach Deutschland eingewanderten Personen nicht bekannt ist. Das RKI empfiehlt daher bei Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit einer erhöhten HCV-Infektionsrate ein Screening auf Hepatitis C durchzuführen [1].

Wie bereits erläutert, kommen die unterschiedlichen Genotypen geografisch unterschiedlich gehäuft vor. Der Einfluss der Migration auf die Prävalenz der Hepatitis C ist daher nicht auf alle Genotypen gleichermaßen übertragbar [10]. In Deutschland sind Genotyp 1 und Genotyp 3 am häufigsten vertreten. Durch Zuwanderung aus Südeuropa wäre eine leichte Zunahme von Genotyp 4 denkbar. Durch Zuwanderung aus Osteuropa, Russland oder der Türkei ist eine Zunahme von Genotyp 1b zu erwarten [10].

Da die Symptome der Hepatitis C zu Beginn der Erkrankung zu keiner starken gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, bleibt die chronische HCV-Infektion bei vielen Betroffenen unbemerkt und wird nicht diagnostiziert. In der Literatur finden sich unterschiedlich hohe Schätzungen der Diagnoseraten [10, 24, 91, 94]. Im Jahr 2004 schätzte das RKI die Diagnoserate auf 20%-30% [94]. In einer Publikation von Cornberg wird von einer Diagnoserate von 38% im Jahr 2004 ausgegangen [10]. Neuere Publikationen gehen von einer höheren Rate an diagnostizierten Patienten aus [24, 91]. Generell ist angesichts der starken medialen Thematisierung der Zulassung hoch wirksamer Therapien seit dem Jahr 2014, davon auszugehen, dass sich das Bewusstsein für die Erkrankung in der Bevölkerung gestärkt hat und dadurch auch die Diagnoserate angestiegen ist. Aktuellste Publikationen gehen von Diagnoseraten von 58% (Jahr 2012 [91]) bzw. 57% (Jahr 2013 [24]) aus. Zur erfolgreichen Eliminierung des HCV ist es nötig die Diagnoserate weiter zu steigern, um damit alle infizierten Personen therapieren und heilen zu können. Das RKI und Hepatitis-C-Leitlinien empfehlen zwar ein Screening bei Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko (beispielsweise Insassen von Justizvollzugsanstalten, HIV- und/oder HBV-Infizierte, medizinisches Personal) [1, 18]; das systematische Screening auf Hepatitis C ist jedoch bislang kein Standard. Einer der am besten geeigneten Laborparameter, einen Leberzellschaden frühzeitig zu erkennen, ist der ALT-Wert. Die Untersuchung dieses Laborwertes kann zu einer rechtzeitigen Entdeckung der Erkrankung beitragen. Führende Fachgesellschaften fordern daher die Aufnahme des ALT-Transaminasen-Screenings in Screeningprogramme wie den Check-up 35 [95]. Derzeit erfolgt auch im Auftrag des G-BA eine Nutzenbewertung des Screenings auf Hepatitis C durch das Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [96]. In Zukunft ist zu erwarten, dass das Screening auf Hepatitis C im Gesundheitsmanagement etabliert wird und sich dadurch die Zahl der Diagnostizierten immer mehr an die tatsächliche Zahl der Neuinfektionen angleicht (Abbildung 4).

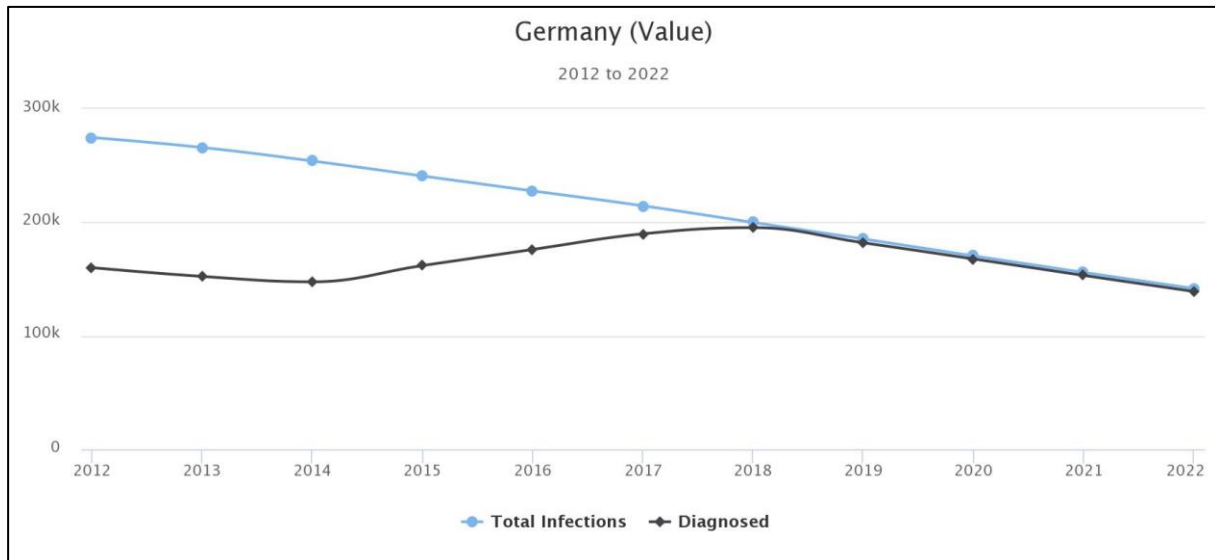


Abbildung 4: Anzahl der neuinfizierten und diagnostizierten Fälle in Deutschland (2012–2022)

Quelle: [97]

Wie bereits erwähnt, ist weiterhin davon auszugehen, dass durch die Zulassung hochwirksamer antiviraler Therapien in den letzten Jahren, der überwiegende Anteil an diagnostizierten Patienten geheilt sein wird und keine neue/weitere Therapie benötigen. Unter Berücksichtigung der hohen Heilungsraten der neueren DAA von über 90% ist davon auszugehen, dass eine starke Reduktion der Prävalenz zu erwarten ist. Wie in Abschnitt 3.2.1 aufgeführt, erfolgt die Übertragung des HCV durch das Eindringen von virushaltigem Blut in die Blutbahn oder das Gewebe des Betroffenen. Häufige Übertragungswege sind dabei der injizierende Drogengebrauch, Geschlechtsverkehr bei MSM, sowie der Erhalt von Blutprodukten vor dem Jahr 1991. Bis zur Einführung des routinemäßigen Screenings der Blutprodukte in den frühen 1990er Jahren waren in den Industrieländern 70% der Infektionen durch Bluttransfusionen und Nadelstichverletzungen bedingt [12]. Das RKI nennt im GBE-Themenheft für die Übertragung durch Blutprodukte einen Anteil an 7,8% unter den HCV-Fällen mit bekanntem Übertragungsweg [1]. Eine weitere Abnahme der Prävalenz für Deutschland ist daher zu erwarten, da einer der Hauptgründe für eine Infektion mit HCV in Deutschland in Zukunft eine untergeordnete Rolle spielen wird.

Eine erfolgreiche Diagnose und Behandlung von HCV kann zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast führen. Dies wird in der Publikation von Wedemeyer et al. 2014 bestätigt. In einem Modell zur Krankheitslast konnte für Deutschland gezeigt werden, dass hohe SVR allein bereits zu einer Abnahme der Patienten mit virämischer Infektion gegenüber der Basis-

Annahme in den nächsten Jahren führen würden. In Kombination führen hohe SVR und gesteigerte Behandlungsraten zu einer deutlichen Reduktion der Fälle von virämischen Infektionen gegenüber der Basis-Annahme [98].

Aufgrund der hier aufgeführten Punkte für eine mögliche Zunahme aber auch Abnahme der Prävalenz in Deutschland ist derzeit nicht genau abschätzbar inwieweit sich die Prävalenz verändern wird. Aufgrund der weiteren Entwicklung hoch effektiver Therapien für Hepatitis C (auch für Patienten die bisher schwer behandelbar waren) und der damit verbundenen Heilungsraten, der Veränderung der Relevanz von Übertragungswegen sowie der wahrscheinlich zunehmenden Diagnoserate, ist in den nächsten Jahren eher von einer Abnahme der Prävalenz auszugehen.

Veränderung der Inzidenz

Generell ist eine Abnahme der Prävalenz auch mit Abnahme der Inzidenz assoziiert; durch eine sinkende Prävalenz wird das Übertragungsrisiko reduziert, wodurch es zu einer Abnahme der Neuinfektionen kommt. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass es aufgrund der Änderung der Falldefinition meldepflichtiger Hepatitis-C-Fälle, vom alleinigen Antikörpernachweis hin zum direkten Erregernachweis, zu einer Abnahme der Fallzahlen kommen wird. Obwohl im Jahr 2015 nur ein Drittel (1.446) aller übermittelten Hepatitis-C-Erstdiagnosen nach der neuen Falldefinition erfasst wurde, zeigt sich bereits jetzt im Vergleich zum Vorjahr ein Rückgang der Fallzahlen [81]. Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Zahl der Hepatitis-C-Erstdiagnosen in den kommenden Jahren sinken wird. Für die Fortschreibung der inzidenten Fälle wird eine Inzidenz von 6,0 pro 100.000 angenommen.

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl (Mio)	Anzahl der inzidenten Fälle (absolut)	Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (Inzidenzrate)
2006	-	7.509	9,1
2007	-	6.858	8,3
2008	-	6.195	7,5
2009	-	5.412	6,6
2010	-	5.283	6,5
2011	-	5.027	6,1
2012	-	4.982	6,1
2013	-	5.156	6,3
2014	-	5.817	7,2
2015	-	4.887	6,1
2016	-	4.334	-
Fortschreibung der geschätzten Entwicklung der Patientenzahlen			
2017	81,6	4.896	6,0
2018	81,6	4.896	6,0
2019	81,5	4.890	6,0
2020	81,4	4.884	6,0
2021	81,3	4.878	6,0
2022	81,1	4.866	6,0

Quellen: [5, 87, 99-108]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
G/P	89.201 (34.592-143.809) ^a	77.509 (30.058-124.960) ^a
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir a: Diese Zahl bezieht sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhaltet sowohl therapienaive als auch mit einer peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose oder nach einer Lebertransplantation.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Aufgrund der hohen Heilungsraten seit der Einführung der DAA insbesondere ab 2014, ist davon auszugehen, dass es sich bei den zur Berechnung herangezogenen Prävalenzen aufgrund des Alters der Quellen um eine Überschätzung handelt. Inzwischen wurde ein großer Teil der mit HCV diagnostizierten Patienten jedoch bereits geheilt, so dass anzunehmen ist, dass auch die Patientenzahlen und Prävalenzen rückläufig sind. Um eine Näherung an die im Jahr 2017 tatsächlich zu behandelnden Patienten zu erhalten, basiert die Berechnung der Patientenzahlen auf dem Bevölkerungsstand vom 31.12.2013/Anfang 2014. Eine Hochrechnung der Patientenzahlen von 2014 auf 2017 erfolgt an späterer Stelle. Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wird von einer Gesamtbevölkerung von 80.767.463 Menschen in Deutschland ausgegangen (Stand 31.12.2013, [99]). Hiervon waren 66.898.644 Personen älter als 18 Jahre [99].

Ausgehend von einer virämischen Prävalenz von 0,35% (Spannweite 0,2%-0,5%) (siehe Abschnitt 3.2.3) ergeben sich 234.145 (133.797-334.493) Personen über 18 Jahre mit HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung für Anfang 2014. Da nur Patienten mit einer diagnostizierten chronischen Hepatitis C auch für eine Behandlung zur Verfügung stehen, wird die Zielpopulation im Folgenden auf die diagnostizierten Fälle eingeschränkt. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet vom G-BA akzeptiert [109, 110]. Wie bereits in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, liegen zur Diagnoserate unterschiedlichste Angaben in der Literatur vor, wobei die geschätzten Diagnoseraten im Laufe der Jahre gestiegen sind. Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird die aktuellste Publikation von Razavi et al. [24] mit einer Diagnoserate von 57% herangezogen. Daraus ergeben sich 133.463 (76.264-190.661) diagnostizierte Patienten über 18 Jahre mit HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung für Anfang 2014 (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung

	Absolute Zahlen/In Prozent (%)			Zielpopulation (absolute Zahlen)		
	Mittelwert/ Schätzwert	Min.	Max.	Mittelwert/ Schätzwert	Min.	Max.
Gesamtbevölkerung (2014)	-			80.767.463	-	-
Patienten \geq 18 Jahre (2014)	-			66.898.644		
HCV-Prävalenz	0,35%	0,20%	0,50%	234.145	133.797	334.493
Diagnoserate	57,00%			133.463	76.264	190.661
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden. Abkürzungen: HCV: Hepatitis C-Virus; Max.: Maximum; Min.: Minimum						

Quelle: [24, 111, 112]

Um die Patientenzahlen für das Jahr 2017 abschätzen zu können, werden pro Jahr (2014, 2015, 2016) die erfolgreich behandelten (=geheilten) Patienten abgezogen [113] und die Neuerkrankungen hinzugerechnet [5, 104, 108]. Siehe hierzu auch Tabelle 3-10. Für das Jahr 2017 (Stand Anfang des Jahres) ergeben sich somit 93.432 (36.233-150.630) diagnostizierte Patienten mit HCV-Infektion über 18 Jahre in der Gesamtbevölkerung. Diese Anzahl mit Unsicherheiten entspricht in etwa der Größenordnung der seit 2014 vom G-BA in anderen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet herangezogenen Anzahl an diagnostizierten chronischen HCV-infizierten Patienten von 100.000 [109, 110, 114-118].

Tabelle 3-10: Hochrechnung der Patientenzahlen (diagnostizierte Patienten über 18 Jahre mit HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung) von 2014 auf 2017

Jahr	2014	2015	2016	2017
Patientenzahlen ^{a,b}	133.463 (76.264 - 190.661)	126.745 (69.547 - 183.943)	106.542 (49.344 - 163.741)	93.432 (36.233 - 150.630)
Erfolgreich therapierte Patienten ^c	12.535	25.090	17.445	-
Neuerkrankungen ^d	5.817	4.887	4.334	-

Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.
 Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus
 a: Annahme: Der Stand der Patientenzahlen ist zu Anfang des jeweiligen Jahres. Es werden der Mittel-, Minimal- und Maximalwert angegeben.
 b: Von der Anzahl der Patienten zu Jahresbeginn werden die erfolgreich therapierten Patienten abgezogen und die Neuerkrankungen des entsprechenden Jahres hinzugerechnet, um den Stand der Patientenzahlen zu Beginn des Folgejahres zu erhalten. Beispiel Patientenzahlen zu Beginn 2014 (133.463)-erfolgreich therapierte Patienten in 2014 (12.535)+Neuerkrankungen in 2014 (5.817)=126.745 Patienten zu Beginn des Jahres 2015.
 c: Aus Apothekenabgabedaten der QuintilesIMS LRx-Datenbank (Datenmonat 2017-01) sind die Zahlen für die insgesamt behandelten Patienten zu entnehmen [113]. Aufgrund der hohen Heilungsraten seit der Einführung der DAA insbesondere ab 2014, ist davon auszugehen, dass ein großer Teil der mit HCV diagnostizierten Patienten bereits geheilt wurde. Hier wird angenommen, dass pro Jahr mindestens 90% der behandelten Patienten über alle verfügbaren Therapieregime und Patientengruppen geheilt wurden [51, 119-123]. Aus den QuintilesIMS-Daten und auf Basis der Annahme einer Heilungsrate von 90% wurde die Anzahl der erfolgreich therapierten Patienten berechnet.
 d: Die Anzahl der Neuerkrankungen stammt aus dem epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes [5, 104, 124].

Quellen: [5, 24, 51, 99, 104, 113, 119-124]

G/P ist zugelassen für therapienaive und mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose sowie Patienten nach einer Lebertransplantation [39]. Um die Zielpopulation für G/P zu bestimmen, wurden Patienten, die nicht mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelt wurden von der Anzahl der diagnostizierten HCV-Patienten in 2017 (93.432 Patienten) abgezogen. Dazu wurde zunächst die Patientenpopulation nach therapienaiv und vorbehandelt sowie Art der Vorbehandlung unterschieden.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV in der Zielpopulation wird von einer Gesamtbevölkerung von 82.175.684 Menschen in Deutschland ausgegangen (Stand 31.12.2015 [112]). Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit [111] 71.405.000 Menschen in Deutschland (Stand März 2017), dies entspricht demnach einem Anteil von 86,9% bezogen auf die Gesamtbevölkerung.

Die Berechnung der Zielpopulation in der GKV erfolgt analog zur Berechnung der deutschen Gesamtbevölkerung. Generell werden hier nur gerundete Zahlen dargestellt. Die detaillierte Darstellung der Berechnung inklusive Nachkommstellen für die Herleitung der Zielpopulation und aller Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [125].

Vorbehandlungsstatus

Hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus ging der G-BA in mehreren vorangegangenen Verfahren von einem Verhältnis vorbehandelt zu therapienaiv von 70:30 in Genotyp 1, 4, 5 und 6 und 30:70 in Genotyp 2 und 3 aus [109, 110, 114-118, 126, 127]. Diese Annahmen sind wie nachfolgend erläutert nicht auf 2017 übertragbar.

Die Einführung mehrerer DAA seit 2014 hat zu einem Wandel in der Behandlung der HCV-Infektion und damit auch zu einer Veränderung des Verhältnisses vorbehandelt zu therapienaiv geführt. Somit kann die Mehrheit der vorbehandelten Patienten bereits seit 2014 einer effektiven, IFN-freien Therapie zugeführt werden. Analysen des DHC-R zeigen für den Zeitraum nach 2014 teilweise eine geringere Rate vorbehandelter Patienten (50% im Genotyp 1, 28% im GT2, 33% im GT3) in der therapierten Patientenpopulation als in der Schätzung des G-BA angenommen [120, 122, 123, 128].

Die hohe Wirksamkeit der DAA-Therapien führt dazu, dass ein Großteil der vorbehandelten Patienten bereits erfolgreich therapiert wurde, während nur ein kleiner Teil der bisher behandelten Patienten nach Behandlungsversagen einer IFN-freien Therapie einer Retherapie bedarf. Daher ist insgesamt von einer Abnahme der Anteile vorbehandelter Patienten auszugehen. Die vom G-BA angenommenen Raten vorbehandelter Patienten von 70% im Genotyp 1, 4, 5 und 6 sowie 30% im Genotyp 2 und 3 erscheinen angesichts der vorgelegten Zahlen und beschriebenen Entwicklungen als nicht mehr zeitgemäß für das Jahr 2017. Diese Gründe führen zu der Annahme, dass die Mehrheit der in 2017 zu behandelnden HCV-Patienten keine Vorbehandlung erhalten hat. Es wird von einem Verhältnis des Vorbehandlungsstatus (vorbehandelt/therapienaiv) 10:90 über alle Genotypen ausgegangen [51, 119-123].

Auf Basis einer von AbbVie beauftragten Auswertung von Patientendaten (1.180 Patientenakten, 129 Ärzte) wird im Folgenden von einem Anteil von 55% von Patienten mit einer peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-Vorbehandlung ausgegangen [129]. Die sich ergebende Anzahl von therapienaiven und vorbehandelten Patienten ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Herleitung der G/P Zielpopulation in 2017

Patientengruppen	Gesamtbevölkerung Mittelwert (Spanne)	GKV-Patienten Mittelwert (Spanne)
Patienten ≥ 18 Jahre, HCV-Behandlung notwendig	93.432 (36.233-150.630)	81.186 (31.484-130.887)
Patienten ≥ 18 Jahre, HCV-Behandlung notwendig, therapienaiv (90% aller Patienten)	84.088 (32.610-135.567)	73.067 (28.336-117.798)
Patienten ≥ 18 Jahre, HCV-Behandlung notwendig, vorbehandelt (10% aller Patienten)	9.343 (3.623-15.063)	8.119 (3.148-13.089)
Patienten ≥ 18 Jahre, HCV-Behandlung notwendig, vorbehandelt mit peg-IFN+RBV \pm SOF oder SOF+RBV (54,7% aller vorbehandelten Patienten)	5.112 (1.983-8.242)	4.442 (1.723-7.162)
Zielpopulation	89.201 (34.592-143.809)	77.509 (30.058-124.960)
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir		

Quellen: [5, 24, 51, 55, 99, 104, 113, 119-123, 129]

Die Zielpopulation von G/P umfasst für das Jahr 2017 89.201 (34.592-143.809) Patienten in der Gesamtbevölkerung und 77.509 (30.058-124.960) Patienten in der GKV.

Lebertransplantierte

Entsprechend der Fachinformation von G/P benötigen HCV-Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, unabhängig vom Genotyp und vom Vorbehandlungsstatus eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV \pm SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden [39]. Entsprechend werden Patienten mit einer Lebertransplantation für die Berechnung der Kosten gesondert betrachtet und an dieser Stelle die Patientenzahlen hierfür berechnet.

Zur Berechnung der Patientenzahlen werden Daten der Current C Studie herangezogen, da die weiteren für Deutschland verfügbaren Quellen [90, 91] auf unsicherer Datenbasis beruhen. Daher liegt mit der Current C Studie eine aktuelle, deutsche Quelle vor, die die beste verfügbare Evidenz zur Berechnung der Anzahl der HCV-Patienten mit Lebertransplantation darstellt [88]. In der Current C Studie wurde über alle Genotypen hinweg bei 0,5% der eingeschlossenen, diagnostizierten HCV-Patienten eine Lebertransplantation durchgeführt [88]. Die Current C Studie enthält zwar Angaben zur Verteilung der Patienten mit Lebertransplantation auf die verschiedenen HCV-Genotypen, jedoch sind die Fallzahlen pro Genotyp sehr gering. In der weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird daher hier nicht

nach Genotyp getrennt. Bezogen auf die Anzahl von 77.509 (30.058-124.960) diagnostizierten HCV-Patienten ≥ 18 Jahren, therapienaiv oder mit peg-IFN+RBV \pm SOF- oder SOF+RBV-Vorbehandlung in der GKV ergeben sich 388 (150-625) Patienten mit Lebertransplantation. Bis zur Einführung neuartiger Therapien war die einzige Option bei einer dekompensierten Leberzirrhose (und/oder HCC) eine Lebertransplantation durchzuführen [130], da eine dekompensierte Leberzirrhose eine Kontraindikation für eine IFN-basierte antivirale Therapie darstellte [18]. Heutzutage besteht die Möglichkeit, auf IFN-freie Therapieregime zurückzugreifen, um Patienten mit dekompensierter Zirrhose mit DAA zu therapieren. Ein großer Teil der Patienten mit chronischer HCV-Infektion und dekompensierter Zirrhose zeigt eine Verbesserung der MELD- und CTP-Scores nach Therapie mit DAA, sowohl vor als auch nach Lebertransplantation [131]. Einige Patienten konnten sogar wieder von der Warteliste für Transplantation genommen werden [131]. Demzufolge wird angenommen, dass durch wirksame Therapien mit DAA und durch die Ausweitung der Therapie die Anzahl der HCV-Patienten nach Lebertransplantation weiter abnehmen könnte.

Verteilung der Genotypen

Für die Verteilung der einzelnen HCV-Genotypen innerhalb der Zielpopulation werden die Daten der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C [7] herangezogen (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Wie bereits ausgeführt sind dies neben der Publikation von Kartashev et al. [9] die derzeit aktuellsten Zahlen zur Verteilung der Genotypen in Deutschland. In der Publikation von Kartashev et al. wurden Daten über einen Zeitraum von 5 Jahren (2011-2015) erhoben [9]. Somit sind auch frühere Therapieregime, die vor der Zulassung hoch wirksamer DAA (SVR-Raten über 90%) im Jahr 2014 eingesetzt wurden, enthalten. Patienten wurden an insgesamt 10 Zentren eingeschlossen. In der Current C Studie wurden Patienten bundesweit an 40 deutschen Hepatitis-Zentren eingeschlossen. Aufgrund der höheren Zentrenzahl stellt die zur Verteilung der HCV-Genotypen herangezogene Current C Studie die derzeit bestverfügbare Evidenz dar. Werden die entsprechenden Anteile der Genotypen auf die oben beschriebene Anzahl an in der GKV versicherten, diagnostizierten Patienten mit chronischer HCV-Infektion über 18 Jahren (Zielpopulation) umgelegt, ergeben sich die in Tabelle 3-12 genannten Patientenzahlen. Von allen Patienten mit Genotyp 1 in der Current C Studie, in denen der Subtyp bestimmt wurde, lag der Anteil an Patienten mit Genotyp 1a bei 43,1% und Genotyp 1b bei 56,9% [7].

Um eine Doppelzählung von Patienten bezüglich der Verteilung der Genotypen und der Lebertransplantationen zu vermeiden, wurde die Genotypenverteilung abzüglich der Patienten mit Lebertransplantation berechnet (77.122 [29.908-124.335] Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit G/P in Frage kommen).

Tabelle 3-12: Verteilung der Genotypen in der GKV-Zielpopulation

Genotyp	Genotyp-Verteilung [7] ^a	Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation ^b		
		Mittelwert/Schätzwert	Minimum	Maximum
1	73,8%	56.931	22.078	91.784
1a	43,1%	24.519	9.508	39.529
1b	56,9%	32.412	12.570	52.255
2	3,5%	2.678	1.038	4.317
3	18,3%	14.139	5.483	22.795
4	4,2%	3.213	1.246	5.181
5	0,2%	161	62	259
6	0,3%	214	83	345

Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.
 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV:Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir
 a: Die Anteile summieren sich nicht auf 100% auf, da einige Patienten mit mehr als einem Genotyp infiziert waren. Die Summe der Patienten über alle Patientengruppen hinweg weicht daher leicht von der Zielpopulation ab.
 b: Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhaltet sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Lebertransplantationspatienten sind nicht berücksichtigt.

Quelle: [7]

Zirrhosestatus

Die oben berechneten Patientenzahlen der Zielpopulation beinhalten sowohl Patienten mit kompensierter Zirrhose als auch ohne Zirrhose. Die Fachinformation von G/P differenziert hinsichtlich der Behandlungsdauer der Patienten mit oder ohne Vorliegen einer kompensierten Zirrhose [39]. Etwa 15%-30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickeln innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose, wobei in den kommenden Jahren aufgrund der hohen Effektivität der DAA-Therapien, der hohen Behandlungsraten der letzten Jahre sowie der Behandlungspriorisierung von Patienten mit Zirrhose in den letzten Jahren wahrscheinlich mit einer Abnahme von Patienten mit Zirrhose zu rechnen ist [46, 98]. Razavi et al. berichten einen Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose in Deutschland von 11,6% [24], in der Current C Studie lag der Anteil bei 12,2% [7]. Für die Berechnung des Anteils der Patienten mit kompensierter Zirrhose bei chronischen Hepatitis-C-Patienten werden im Folgenden die aktuellsten Daten aus der Current C Studie herangezogen. Der Anteil an Patienten mit Zirrhose für die jeweiligen Genotypen war in dieser Studie wie folgt: Genotyp 1: 13,0%, Genotyp 1a: 10,2%, Genotyp 1b: 15,1%, Genotyp 2: 6,5%, Genotyp 3: 13,0%, Genotyp 4: 6,7%, Genotyp 5 und 6: 0,0% [88]. Es wird angenommen, dass in den vergangenen Jahren in Deutschland Patienten mit einer dekompenzierten Leberzirrhose (CTP B und C) aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs bereits behandelt wurden. Somit wird die aktuelle Anzahl von HCV-infizierten Patienten mit einer dekompenzierten Leberzirrhose in Deutschland als sehr gering eingeschätzt und demnach in der Herleitung der

GKV-Zielpopulation als vernachlässigbar angesehen. Für die jeweiligen Genotypen mit oder ohne Vorliegen einer kompensierten Zirrhose ergeben sich die in Tabelle 3-13 aufgeführten Anteile der Patienten an der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 3-13: Anteil der GKV-Patienten nach Genotyp und Vorliegen einer kompensierter Zirrhose

Genotyp	Zirrhose-Status [88]	Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation ^a		
		Mittelwert	Minimum	Maximum
Patienten ohne Zirrhose				
1	87,00%	49.530	19.208	79.852
1a	89,76%	22.008	8.535	35.481
1b	84,87%	27.508	10.668	44.349
2	93,50%	2.504	971	4.037
3	87,00%	12.301	4.770	19.831
4	93,30%	2.998	1.163	4.834
5	100,00%	161	62	259
6	100,00%	214	83	345
Patienten mit kompensierter Zirrhose				
1	13,00%	7.401	2.870	11.932
1a	10,24%	2.511	974	4.048
1b	15,13%	4.904	1.902	7.906
2	6,50%	174	68	281
3	13,00%	1.838	713	2.963
4	6,70%	215	83	347
5	0,00%	0	0	0
6	0,00%	0	0	0
Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden. Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir a: Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhaltet sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelte Patienten. Lebertransplantationspatienten sind nicht berücksichtigt.				

Quelle: [88]

Vorbehandlungsstatus je Genotyp

Die oben berechneten Patientenzahlen der Zielpopulation umfassen sowohl therapie-naive als auch mit peg-IFN+RBV-Dual-Therapie, peg-IFN+RBV±SOF-Triple-Therapie oder mit SOF+RBV vorbehandelte Patienten. Diese vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 4, 5 und 6, werden gemäß Fachinformation genauso behandelt wie therapie-naive Patienten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 3 wird in der Fachinformation von G/P hinsichtlich der Behandlungsdauer differenziert, ob der Patient bereits vorbehandelt wurde [39]. Basierend auf der in Tabelle 3-13 dargestellten Anzahl von Patienten, wird in den folgenden Tabellen (Tabelle 3-14 und Tabelle 3-15) eine Differenzierung der Patientenpopulation nach Genotyp, Zirrhosestatus und zusätzlich nach Vorbehandlungsstatus vorgenommen. Bezogen auf die Zielpopulation ergibt sich ein Anteil an peg-IFN+RBV±SOF-oder SOF+RBV-vorbehandelten zu therapie-naiven Patienten von 6% zu 94% (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-14: Anteil der GKV-Patienten ohne Zirrhose nach Genotyp und Vorbehandlungsstatus

Genotyp	Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation ^a		
	Mittelwert	Minimum	Maximum
Therapienaive Patienten ohne Zirrhose			
1	46.691	18.107	75.275
1a	20.747	8.046	33.447
1b	25.932	10.056	41.807
2	2.360	915	3.805
3	11.596	4.497	18.695
4	2.826	1.096	4.557
5	151	59	244
6	202	78	326
Vorbehandelte^b Patienten ohne Zirrhose			
1	2.839	1.101	4.576
1a	1.261	489	2.033
1b	1.577	611	2.542
2	143	56	231
3	705	273	1.137
4	172	67	277
5	9	4	15
6	12	5	20
<p>Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten). Lebertransplantationspatienten sind nicht berücksichtigt. Der folgende Anteil an Patienten ohne kompensierte Zirrhose wurde berücksichtigt: Genotyp 1: 87,00%, Genotyp 1a: 89,76%, Genotyp 1b: 84,87%, Genotyp 2: 93,50%, Genotyp 3: 87,00%, Genotyp 4: 93,30%, Genotyp 5 und 6: 100,00%. Hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus wird von einem Verhältnis peg-IFN/RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelt zu therapienaiv von 6:94 ausgegangen.</p> <p>b: Beinhaltet Patienten mit peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-Vorbehandlung</p>			

Tabelle 3-15: Anteil der GKV-Patienten mit kompensierter Zirrhose nach Genotyp und Vorbehandlungsstatus

Genotyp	Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation ^a		
	Mittelwert	Minimum	Maximum
Therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose			
1	6.977	2.706	11.248
1a	2.367	918	3.816
1b	4.623	1.793	7.453
2	164	64	265
3	1.733	672	2.793
4	203	79	327
5	0	0	0
6	0	0	0
Vorbehandelte^b Patienten mit kompensierter Zirrhose			
1	424	164	684
1a	144	56	232
1b	281	109	453
2	10	4	16
3	105	41	170
4	12	5	20
5	0	0	0
6	0	0	0
<p>Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten). Lebertransplantationspatienten sind nicht berücksichtigt. Der folgende Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde berücksichtigt: Genotyp 1: 13,00%, Genotyp 1a: 10,24%, Genotyp 1b: 15,13%, Genotyp 2: 6,50%, Genotyp 3: 13,00%, Genotyp 4: 6,70%, Genotyp 5 und 6: 0,00%. Hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus wird von einem Verhältnis peg-IFN/RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelt zu therapienaiv von 6:94 ausgegangen.</p> <p>b: Beinhaltet Patienten mit peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-Vorbehandlung</p>			

Für das vorliegende Dossier sind die in Tabelle 3-16 dargestellten Patientengruppen relevant (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 werden jeweils getrennt nach Zirrhosestatus dargestellt. Für Genotyp-3-Patienten wird zwischen therapienaiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus unterschieden.

Tabelle 3-16: Anteil der GKV-Patienten nach relevanten Patientengruppen

Patientengruppe	Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation ^a		
	Mittelwert	Minimum	Maximum
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	49.530	19.208	79.852
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	7.401	2.870	11.932
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^b	2.504	971	4.037
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	174	68	281
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose ^b	11.596	4.497	18.695
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	1.733	672	2.793
Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b, c}	810	314	1.306
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^b	2.998	1.163	4.834
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	215	83	347
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose ^b	161	62	259
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	0	0	0
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose ^b	214	83	345
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^b	0	0	0
Lebertransplantationspatienten	388	150	625

Gegebenenfalls auftretende Abweichungen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir

Die Summe der Patienten über alle Patientengruppen hinweg weicht leicht von der Zielpopulation ab. Grund hierfür ist die Annahme, dass 0,3% der Patienten mit mehreren Genotypen infiziert sein können.

a: Zahlen beziehen sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten). Der folgende Anteil an Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde berücksichtigt: Genotyp 1: 13,00%, Genotyp 1a: 10,24%, Genotyp 1b: 15,13%, Genotyp 2: 6,50%, Genotyp 3: 13,00%, Genotyp 4: 6,70%, Genotyp 5 und 6: 0,00%. Hinsichtlich des Vorbehandlungsstatus wird von einem Verhältnis peg-IFN/RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelt zu therapienaiv von 6:94 ausgegangen.

b: Jeweils ohne Lebertransplantationspatienten. Diese werden als separate Gruppe aufgeführt.

c: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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
G/P	Nicht zutreffend	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht	77.509 (30.058-124.960) ^a

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir
a: Diese Zahl bezieht sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1-6 (Anti-HCV-Antikörper und HCV-RNA-positive Patienten) und beinhaltet sowohl therapienaive als auch peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-vorbehandelte Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose oder nach einer Lebertransplantation.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Es wird für keine Patientengruppe ein Zusatznutzen beansprucht. G/P weist ein positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf, unter anderem aufgrund der RBV-Freiheit. Zusätzlich führt der Einsatz von G/P zu einer Verkürzung der Therapiedauer in vielen Patientengruppen (siehe Modul 4A). Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C berücksichtigt (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

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 Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten der HCV-Infektion in Deutschland wurden die Veröffentlichungen des RKI und eine Auswertung von Apothekenabgabedaten der QuintilesIMS LRx-Datenbank (Datenmonat 2017-01) herangezogen. Des Weiteren wurden aus der Literatur Angaben zu den verschiedenen Therapielinien, dem Behandlungsstatus der Patienten (therapienaiiv/vorbehandelt), der Häufigkeit von Lebertransplantationen, sowie über die Verteilung von Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose abgeleitet. Angaben zum peg-IFN+RBV±SOF- oder SOF+RBV-Vorbehandlungsstatus wurden einer von AbbVie beauftragten Auswertung von Patientendaten entnommen.

Die gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und aller Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [125].

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] Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/hepatitis_c_2016_inhalt.html.
- [2] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244(4902):359-62.

- [3] 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.
- [4] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
- [5] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 2016 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/29_16.pdf?blob=publicationFile.
- [6] Robert Koch-Institut (RKI). RKI - Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. 2014 [updated 03.04.2014/04.07.2017]; Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html.
- [7] Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016;54(8):740-7.
- [8] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008;46(1):34-44.
- [9] Kartashev V, Doring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;81:82-9.
- [10] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2011;31 Suppl 2:30-60.
- [11] 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.
- [12] Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C - Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*. 2012(1):1-7.
- [13] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
- [14] Vogt M, Muhlbauer F, Braun SL, Lang T, Busch R, Lange R, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C infection after cardiac surgery in childhood before and after blood donor screening. *Infection*. 2004;32(3):134-7.
- [15] World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1.

- [16] Schulte B, Stover H, Thane K, Schreiter C, Gansefort D, Reimer J. Substitution treatment and HCV/HIV-infection in a sample of 31 German prisons for sentenced inmates. *International journal of prisoner health*. 2009;5(1):39-44.
- [17] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*. 2006;3(2):47-52.
- [18] 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(2):289-351.
- [19] Dhingra S, Ward SC, Thung SN. Liver pathology of hepatitis C, beyond grading and staging of the disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2016;22(4):1357-66.
- [20] Xu R, Zhang Z, Wang FS. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Cellular & molecular immunology*. 2012;9(4):296-301.
- [21] Rockey DC, Friedman SL. Chapter 6 - Hepatic Fibrosis and Cirrhosis In: Boyer T.D. WTL, Manns M.P., Zakim D., Hrsg. *Zakim and Boyer's Hepatology (Fifth Edition)*. Edinburgh: W.B. Saunders; 2006. S. 87-109.
- [22] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110(8):126-32, I.
- [23] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-38.
- [24] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21 Suppl 1:34-59.
- [25] AASLD-IDS. Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_April_2017_a.pdf.
- [26] Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, Opolon P, Cacoub P, Bedossa P. Natural history of HCV infection. *Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology*. 2000;14(2):211-28.
- [27] Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S47-56.
- [28] 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.
- [29] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):730-9.
- [30] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Conway B, Tyndall MW. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2007;21(7):447-51.
- [31] Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clinics in liver disease*. 2014;18(1):147-56.
- [32] Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly

- active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(6):992-1002.
- [33] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):392-420.
- [34] Tillmann HL, McHutchison J. Hepatitis C. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, Hrsg. *Zakim und Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. 5. Auflage. 2006.
- [35] Friedrich-Rust M, Vermehren J. [Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis in clinical practice]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013;51(1):43-54.
- [36] Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *Journal of hepatology*. 2007;47(4):598-607.
- [37] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
- [38] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
- [39] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [40] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2016.
- [41] Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30(7):1183-9.
- [42] Krishnan SM, Dixit NM. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. *PLoS computational biology*. 2011;7(2):e1001072.
- [43] Pradat P, Virlogeux V, Gagnieu MC, Zoulim F, Bailly F. Ribavirin at the Era of Novel Direct Antiviral Agents for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Relevance of Pharmacological Monitoring. *Advances in Hepatology*. 2014;2014:1-13.
- [44] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: Januar 2015.
- [45] Ng T, Pilot-Matias T, Reisch T, Dekhtyar T, Krishnan P, Beyer J, et al. A Next Generation HCV DAA Combination: Potent, Pangenotypic Inhibitors ABT-493 and ABT-530 With High Barriers to Resistance. *The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA*. 2014.
- [46] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>.
- [47] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Zepatier® 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand: Dezember 2016.
- [48] 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.
- [49] Te HS, Randall G, Jensen DM. Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology & hepatology*. 2007;3(3):218-25.

- [50] Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of hepatology*. 2017;66(6):1138-48.
- [51] Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *Journal of viral hepatitis*. 2017.
- [52] Welzel TM, P. B, Berg T, K. S, Hettinger J, Kleine H. Real-World Data on the use of Ribavirin with Ombitasvir/Paritaprevir/R with or without Dasabuvir in HCV Genotype 1 or 4-Infected Patients from the German Hepatitis C Registry. *Journal of hepatology*. 2016;64:S826.
- [53] Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*. 2006;55(9):1350-9.
- [54] FakhriRavari A, Malakouti M, Brady R. Interferon-Free Treatments for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016;4(2):97-112.
- [55] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: März 2017.
- [56] Hezode C, Bronowicki JP. Ideal oral combinations to eradicate HCV: The role of ribavirin. *Journal of hepatology*. 2016;64(1):215-25.
- [57] Jacobson IM, Kowdley KV, Kwo PY. Anemia management in the era of triple combination therapy for chronic HCV. *Gastroenterology & hepatology*. 2012;8(9 Suppl 6):1-16.
- [58] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol[®] 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015.
- [59] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [60] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio[®] 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: August. 2016.
- [61] European Medicines Agency (EMA). Briefing Note and Recommendations on a Request for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14 (9) of Regulation (EC) No 726/2004. 2016.
- [62] Chen ZW, Li H, Ren H, Hu P. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data. *Scientific reports*. 2016;6:20310.
- [63] Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(1):38-45.
- [64] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015;7(12):6716-29.
- [65] Fourati S, Pawlotsky JM. Virologic Tools for HCV Drug Resistance Testing. *Viruses*. 2015;7(12):6346-59.
- [66] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):486-504.
- [67] Wilder JM, Muir AJ. Strategies for treating chronic HCV infection in patients with cirrhosis: latest evidence and clinical outcomes. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2015;6(6):314-27.

- [68] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: März 2017.
- [69] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [70] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza[®] 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: Februar 2017.
- [71] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand: Februar 2017.
- [72] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.
- [73] Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63(5):1430-41.
- [74] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®]) - Modul 4. 2016 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1611/2016-07-13_Modul4A_Sofosbuvir-Velpatasvir.pdf.
- [75] Poordad F, Gordon SC, Asatryan A, Felizarta F, Reindollar R, Landis C, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 in HCV Genotype 1 Infected Patients who have Failed Direct-Acting Antiviral-Containing Regimens: the MAGELLAN-I Study. Abstract GS11. 51st Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2016.
- [76] Badri PS, King JR, Polepally AR, McGovern BH, Dutta S, Menon RM. Dosing Recommendations for Concomitant Medications During 3D Anti-HCV Therapy. *Clinical pharmacokinetics*. 2016;55(3):275-95.
- [77] Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(5):561-7.
- [78] Kosloski MP, Dutta S, Pugatch D, Li H, Mensa F, Kort J, et al. ABT-493 and ABT-530 combination demonstrated minimal potential for CYP-mediated drug-drug interactions. *Journal of hepatology*. 2016;64(Suppl 2):405.
- [79] Vermehren J, Maasoumy B, Maan R, Cloherty G, Berkowski C, Feld JJ, et al. Applicability of Hepatitis C Virus RNA Viral Load Thresholds for 8-Week Treatments in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(10):1228-34. Epub 2016/02/26.
- [80] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56(5-6):707-15.
- [81] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016. 2016 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile.

- [82] Thierfelder W., Meisel H., Schreier E., Dortschy R., (RKI) RK-I. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 - Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitswesen. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [83] Robert Koch-Institut (RKI). Abschlussbericht der Studie „Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK-Studie), Berlin. 2016 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/DRUCK-Studie/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile.
- [84] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. PloS one. 2012;7(7):e41206.
- [85] Bert F, Rindermann A, Abdelfattah MA, Stahmeyer JT, Rossol S. High prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in a population of a German metropolitan area: a prospective survey including 10 215 patients of an interdisciplinary emergency unit. European journal of gastroenterology & hepatology. 2016;28(11):1246-52.
- [86] 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.
- [87] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahr 2013. 2014 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?__blob=publicationFile.
- [88] AbbVie GmbH. Statistical Analysis Tables – Study GER1310. Cross Sectional Study on chronic HCV Infection in Germany – Current virus-, patient- and disease characteristics in diagnosed HCV patients under care (Data on file). Datenstand 1. Dezember 2014.
- [89] O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. Gastroenterology. 2008;134(6):1764-76.
- [90] Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Keck H, Lemmens P, Hopf U, et al. Hepatitis C: indication for anti-viral therapy? Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 1996;9 Suppl 1:S198-201.
- [91] 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. Journal of viral hepatitis. 2014;21 Suppl 1:5-33.
- [92] Stiftung Eurotransplant. statistics.eurotransplant.org : 2052P_Germany_liver : 12.01.2017 : counting recipient transplants. 2016; Verfügbar unter: <http://statistics.eurotransplant.org/>.
- [93] Stiftung Eurotransplant. statistics.eurotransplant.org : 3021P : 02.01.2017 : patients waiting for multiple organs are counted for each organ. 2016; Verfügbar unter: <http://statistics.eurotransplant.org/>.
- [94] Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15 - Hepatitis C. 2003 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reUzuR53Jx9JI/PDF/24d1rmXbF2ZqM_58.pdf.
- [95] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Gemeinsame Stellungnahme der DGVS, der

- Deutschen Leberhilfe, der Deutschen Leberstiftung und eines Facharztes für Allgemeinmedizin zur Aufnahme des ALT-Wertes in den Check-up 35 plus im Rahmen des Präventionsförderungsgesetz. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2013;51(3):301-5.
- [96] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Hepatitis C 2016 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4014/2016-09-22_IQWiG-Beauftragung_Screening-Hepatitis-C_Konkretisierung.pdf.
- [97] Polaris Observatory. Polaris Observatory Hepatitis C Graph: Total infections and Diagnosed in Germany 2012-2022. 2017 [19.01.2017]; Verfügbar unter: <http://polarisobservatory.org/polaris/graphs.htm>.
- [98] Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of viral hepatitis. 2014;21 Suppl 1:60-89.
- [99] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2013). Variante 01. Tabelle 12421-00012017 [Zugriffsdatum: 26.01.2017]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>.
- [100] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 38 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. 2012 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?__blob=publicationFile.
- [101] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. 2010 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reaN2E7gpPCX/PDF/23JYnredA5M4XPps.pdf.
- [102] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 46 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2007. 2008 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re1a8pZddzbK2/PDF/22K8dOw8hPcY.pdf.
- [103] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 49 - Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006. 2007 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re3BNEVpkzVE/PDF/23GEplDh8xTWI2.pdf.
- [104] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2014. 2015 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/30_15.pdf?__blob=publicationFile.
- [105] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahr 2012. 2013 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?__blob=publicationFile.
- [106] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr

2010. 2011 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29_11.pdf?__blob=publicationFile.
- [107] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. 2009 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/20_09.pdf?__blob=publicationFile.
- [108] Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie. 2006;20(3):181-8.
- [109] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf.
- [110] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf.
- [111] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juni 2016. 2016 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
- [112] Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand nach Altersjahren in Deutschland. Stichtag 31.12.2015. Tabelle 12411-00052017 [Zugriffsdatum: 10.01.2017]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/>.
- [113] QuintilesIMS. IMS[®] LRx Datenbankanalyse für den Zeitraum Januar 2013 bis Dezember 2016. 2017.
- [114] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofobuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
- [115] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Simeprevir. 2014 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.

- [ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf).
- [116] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dasabuvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf.
- [117] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Daclatasvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf.
- [118] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
- [119] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Kanwal F, Wang X, Roberts M, et al. Projection of Patients who Fail Treatment in the Era of Direct-Acting Antivirals. The International Liver Congress EASL; Amsterdam, The Netherlands. 2017.
- [120] Cornberg M, Petersen J, Schober A, Mauss S, Boker KH, Link R, et al. Real-world use, effectiveness and safety of anti-viral treatment in chronic hepatitis C genotype 3 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(5):688-700. Epub 2017/01/13.
- [121] Deterding K, J. P, Klinker H, Simon K-G, Böker KHW, Schott E, et al. Safety and Efficacy of IFN-free antiviral therapies in advanced HCV-associated liver cirrhosis: Results from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA. 2016.
- [122] Mauss S, P. B, Böker KHW, Schott E, Klinker H, Günther R, et al. Variables associated with treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct acting antivirals (DAA): Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA. 2016.
- [123] Tacke F, Gunther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(2):205-11. Epub 2016/07/19.
- [124] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 3 - Gemeinsamer nationaler Bericht des BVL und RKI zu lebensmittelbedingten Krankheitsausbrüchen in Deutschland, 2015. Eine zusammenfassende Darstellung. 2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter:

- [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/03_17.pdf? blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/03_17.pdf?blob=publicationFile).
- [125] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel. 2017.
- [126] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
- [127] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf.
- [128] Mauss S, Böker K, Cornberg M, Günther R, Klinker H, Schober A, et al. Effectiveness of DAACLATASVIR plus SOFOSBUVIR in HCV-GT3 patients - Results from the German Hepatitis C Registry (DHC-R). The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA. 2016.
- [129] Adelphi Research UK. HCV Market Tracker v8.4 (Zeitraum W1/2017 & prelim W2/2017), Stand 20.06.2017. 2017.
- [130] Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2001;1(3):197-203.
- [131] van der Meer AJ, Berenguer M. Reversion of disease manifestations after HCV eradication. Journal of hepatology. 2016;65(1 Suppl):S95-S108.

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 3-25 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-8 bis 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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.

Die Fachinformation von G/P differenziert bezüglich der Therapiedauer zwischen verschiedenen Patientenpopulationen, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Lebertransplantationsstatus unterscheiden (siehe Tabelle 3-1). Die im Folgenden verwendeten „Bezeichnungen der Population bzw. Patientengruppe“ entsprechen den Patientenpopulationen aus der Fachinformation von G/P (siehe auch Tabelle 3-2). Für die zVT beziehen sich die Angaben zum Behandlungsmodus ausschließlich auf die entsprechenden durch den G-BA festgelegten zVT für die jeweiligen Patientenpopulationen (siehe auch Tabelle 3-2). Weitere gemäß Fachinformationen der zVT

zugelassene Therapieoptionen in weiteren Patientenpopulationen werden im Folgenden nicht berücksichtigt (beispielsweise die zugelassene Therapieoption von LDV/SOF bzw. SOF/VEL in Kombination mit RBV, OBV/PTV/r+DSV für Patienten mit kompensierter Zirrhose oder die Therapie mit SOF+RBV in Genotyp 1, 4, 5 oder 6).

Bei Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 werden jeweils vorbehandelte und therapienaive Patienten zusammen dargestellt, jedoch aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern nach Zirrhosestatus unterschieden. Für Genotyp-3-Patienten wird zwischen therapienaiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und vorbehandelten Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus unterschieden. Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV.

Tabelle 3-18: 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)
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT) ^a	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (GT3) ^a	16 Wochen	1 Zyklus	112 Tage
LDV/SOF 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-, 4-6 Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,g}	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage

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)
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ^h	8 Wochen	1 Zyklus	56 Tage
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT1a-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
OBV/PTV/r+DSV+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1)	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
OBV/PTV/r+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT4)	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
SOF+RBV 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^j , therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (HCV-GT2, 3)	24 Wochen	1 Zyklus	168 Tage
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen	1 Zyklus	84 Tage

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.

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

a: In lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.

b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei terapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für terapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.

c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

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)
<p>e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.</p> <p>f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>g: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.</p> <p>h: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapie-naiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.</p> <p>i: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.</p> <p>j: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-18 entsprechen den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Behandlungsmodus von G/P

G/P (300 mg/120 mg) wird gemäß Fachinformation einmal täglich (3 x 100 mg/40 mg) verabreicht [1]. Die Dauer der Behandlung mit G/P beträgt in Abhängigkeit des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Lebertransplantationsstatus 8-16 Wochen. In therapie-naiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-6 erfolgt die Therapie über 8 Wochen in Patienten ohne Zirrhose und über 12 Wochen in Patienten mit kompensierter Zirrhose. Mit Ausnahme von Genotyp-3-Patienten gelten für vorbehandelte Patienten die gleichen Empfehlungen. Vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose werden hingegen für 16 Wochen behandelt [1].

In lebertransplantierten Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Bei vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte allerdings eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden [1].

Behandlungsmodus von LDV/SOF

LDV/SOF (90 mg/400 mg) wird gemäß Fachinformation täglich allein oder in Kombination mit RBV verabreicht [2]. Da LDV/SOF nur für Genotyp-1-, 4-, 5- und 6-Patienten und nur ohne den Einsatz von RBV vom G-BA als zVT bestimmt wurde, werden nur für diese Patientenpopulationen die Kosten der LDV/SOF-Therapie dargestellt. Weitere gemäß LDV/SOF-Fachinformation zugelassene Therapieoptionen in weiteren Patientenpopulationen werden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 ohne kompensierte Zirrhose wird LDV/SOF für 12 Wochen empfohlen. Bei therapienaiven Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose kann eine Therapie über 8 Wochen in Betracht gezogen werden. Bei vorbehandelten Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung, kann auch eine 24-wöchige Therapie in Betracht gezogen werden [2].

Für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 mit kompensierter Zirrhose wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen; bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, kann auch eine 12-wöchige Therapie in Betracht gezogen werden [2].

Behandlungsmodus von OBV/PTV/r±DSV

Gemäß Fachinformation wird OBV/PTV/r in einer täglichen Gesamtdosis von 25 mg/150 mg/100 mg (einmal täglich zwei 12,5 mg/75 mg/50 mg Tabletten) verabreicht [3]. DSV wird gemäß Fachinformation in einer täglichen Gesamtdosis von 500 mg (zweimal täglich 250 mg Tabletten) verabreicht. In Genotyp-1b-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose erfolgt die Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV über 12 Wochen. In therapienaiven Genotyp-1b-Patienten und minimaler bis moderater Fibrose kann eine Therapie über 8 Wochen in Betracht gezogen werden. In Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose erfolgt die Therapie mit OBV/PTV/r+DSV in Kombination mit RBV über 12 Wochen und über 24 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose [3]. Bei Genotyp-4-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose wird eine Therapiedauer von OBV/PTV/r in Kombination mit RBV von 12 Wochen empfohlen [4].

OBV/PTV/r±DSV ist gemäß Fachinformation auch in Patienten mit kompensierter Zirrhose zugelassen. Da OBV/PTV/r±DSV±RBV jedoch nur für Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 ohne Zirrhose vom G-BA als zVT bestimmt wurde, werden nur für diese Patientenpopulationen die Kosten der OBV/PTV/r±DSV±RBV-Therapie dargestellt.

Behandlungsmodus von SOF+RBV

SOF (400 mg) wird gemäß Fachinformation täglich in Kombination mit RBV verabreicht [5]. Da SOF nur in Kombination mit RBV und nur für Genotyp 2 und 3 Patienten vom G-BA als

zVT bestimmt wurde, werden nur für diese Patientenpopulationen die Kosten dargestellt. Die Therapiedauer beträgt in Genotyp-2-Patienten 12 Wochen, in Genotyp-3-Patienten 24 Wochen. In Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 2 und einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und RBV) assoziiert waren, ist ein Therapieverlängerung auf 24 Wochen zu erwägen [5].

Behandlungsmodus von SOF/VEL

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit SOF/VEL (400 mg/100 mg) in allen Genotypen über 12 Wochen. SOF/VEL kann zudem in bestimmten Patientengruppen in Kombination mit RBV gegeben werden [6]. Da SOF/VEL in Kombination mit RBV nicht vom G-BA als zVT bestimmt wurde, werden für diese Therapieoption keine Kosten dargestellt.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-GT3- Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT) ^a	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3- Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (GT3) ^a	1 x täglich 16 Wochen	112 Tage
LDV/SOF 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	1 x täglich 8 Wochen	56 Tage
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-, 4-6 Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,g}	1 x täglich 24 Wochen	168 Tage
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ^h	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich DSV 8 Wochen	56 Tage
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich DSV 12 Wochen	84 Tage
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT1a-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich DSV+ 2 x täglich RBV 12 Wochen	84 Tage
OBV/PTV/r+DSV+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1)	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich DSV+ 2 x täglich RBV 24 Wochen	168 Tage
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich RBV 12 Wochen	84 Tage
OBV/PTV/r+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT4)	1 x täglich OBV/PTV/r+ 2 x täglich RBV 24 Wochen	168 Tage
SOF+RBV 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF+ 2 x täglich RBV 12 Wochen	84 Tage
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^j , therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3- Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (HCV-GT2, 3)	1 x täglich SOF+ 2 x täglich RBV 24 Wochen	168 Tage
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3- Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich 12 Wochen	84 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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> <p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p> <p>a: In Lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.</p> <p>c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.</p> <p>e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.</p> <p>f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>g: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.</p> <p>h: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapie-naiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.</p> <p>i: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.</p> <p>j: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	56 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 16.800 mg/ 6.720 mg =168 Tabletten
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT) ^a	84 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 25.200 mg/ 10.080 mg =252 Tabletten
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (GT3) ^a	112 Tage	G/P: 300 mg/120 mg (3 x 100 mg/40 mg)	G/P: 33.600 mg/ 13.440 mg =336 Tabletten
LDV/SOF 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	56 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 56 DDD (5.040 mg/ 22.400 mg) =56 Tabletten
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	84 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 84 DDD (7.560 mg/ 33.600 mg) =84 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,g}	168 Tage	LDV/SOF: 90 mg/400 mg	LDV/SOF: 168 DDD (15.120 mg/ 67.200 mg) =168 Tabletten
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ^h	56 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) DSV: 500 mg (2 x 250 mg)	OBV/PTV/r: 56 DDD (1.400 mg/ 8.400 mg/ 5.600 mg) =112 Tabletten DSV: 56 DDD (28.000 mg) =112 Tabletten
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	84 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) DSV: 500 mg (2 x 250 mg)	OBV/PTV/r: 84 DDD (2.100 mg/ 12.600 mg/ 8.400 mg) =168 Tabletten DSV: 84 DDD (42.000 mg) =168 Tabletten
OBV/PTV/r+DSV+ RBV 12 Wochen	HCV-GT1a-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	84 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) DSV: 500 mg (2 x 250 mg) RBV: 1.000 mg (5 x 200 mg)	OBV/PTV/r: 84 DDD (2.100 mg/ 12.600 mg/ 8.400 mg) =168 Tabletten DSV: 84 DDD (42.000 mg) =168 Tabletten RBV: 84 DDD (84.000 mg) =420 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
OBV/PTV/r+DSV+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1)	168 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) DSV: 500 mg (2 x 250 mg) RBV: 600-800 mg (3-4 x 200 mg)	OBV/PTV/r: 168 DDD (4.200 mg/ 25.200 mg/ 16.800 mg) =336 Tabletten DSV: 168 DDD (84.000 mg) =336 Tabletten RBV: 168 DDD (100.800 - 134.400 mg) =504-672 Tabletten
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	84 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) RBV: 1.000 mg (5 x 200 mg)	OBV/PTV/r: 84 DDD (2.100 mg/ 12.600 mg/ 8.400 mg) =168 Tabletten RBV: 84 DDD (84.000 mg) =420 Tabletten
OBV/PTV/r+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT4)	168 Tage	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg (2 x 12,5 mg/ 75 mg/50 mg) RBV: 600-800 mg (3-4 x 200 mg)	OBV/PTV/r: 168 DDD (4.200 mg/ 25.200 mg/ 16.800 mg) =336 Tabletten RBV: 168 DDD (100.800 - 134.400 mg) =504-672 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SOF+RBV 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	84 Tage	SOF: 400 mg RBV: 1.000 mg (5 x 200 mg)	SOF: 84 DDD (33.600 mg) =84 Tabletten RBV: 84 DDD (84.000 mg) =420 Tabletten
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ¹ , therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (HCV-GT2, 3)	168 Tage	SOF: 400 mg RBV: 400-1.000 mg (2-5 x 200 mg)	SOF: 168 DDD (67.200 mg) =168 Tabletten RBV: 168 DDD (67.200-168.000 mg) =336-840 Tabletten
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, terapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	84 Tage	SOF/VEL: 400 mg/100 mg	SOF/VEL: 84 DDD (33.600 mg/ 8.400 mg) =84 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p> <p>a: In lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.</p> <p>c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.</p> <p>e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.</p> <p>f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>g: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.</p> <p>h: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapie-naiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.</p> <p>i: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.</p> <p>j: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 zum Verbrauch in Tabelle 3-20 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Defined Daily Dose (DDD) der hier betrachteten Arzneimittel wurden der amtlichen Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) DDD-Klassifikation entnommen [7].

Für die Berechnung des Verbrauchs von RBV wird von einem Durchschnittsgewicht von 76,3 kg ausgegangen. Da die Fachinformationen verschiedener RBV-Präparate für dieses Gewicht unterschiedliche Dosierungsempfehlungen zwischen 1.000 und 1.200 mg pro Tag angeben, wird im Folgenden von einer Dosierung von 1.000 mg ausgegangen. Bei einer Tagesdosis von 1.000 mg erfolgt die Dosierung mit 5 Tabletten à 200 mg (aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends). Auch der G-BA geht bei der Berechnung des Verbrauchs von RBV nach diesem Vorgehen vor [8-10]. Die amtliche DDD für RBV entspricht der Tagesdosis und liegt daher bei 1 (1 g/Tag=1 DDD). Bei Patienten nach Lebertransplantation wird eine niedrigere RBV-Dosis empfohlen (siehe unten).

Basierend auf dem Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungstage wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien berechnet.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von G/P

Für G/P wurde noch keine DDD festgelegt, daher werden die Menge in mg und die Anzahl der Tabletten angegeben. Für die Berechnung der Therapiekosten wird die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von 3 Tabletten G/P à 100 mg/40 mg täglich herangezogen. Pro Patient ergibt sich daher eine Tagesdosis von 300 mg/120 mg G/P. Je nach Therapiedauer wird die Tagesdosis über 8 Wochen (bzw. 56 Tage, entspricht 168 Tabletten), 12 Wochen (bzw. 84 Tage, entspricht 252 Tabletten) oder 16 Wochen (bzw. 112 Tage, entspricht 336 Tabletten) verabreicht [1].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF

Gemäß Fachinformation wird eine tägliche Dosis von einer Tablette LDV/SOF à 90 mg/400 mg empfohlen [2]. Die DDD bezieht sich auf die Anzahl der Tabletten für die Standarddosis [7]. Je nach Therapiedauer (8, 12 bzw. 24 Wochen) beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch demnach 56, 84 bzw. 168 DDD [2].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r±DSV

Gemäß Fachinformation von OBV/PTV/r wird von einer Gabe von 2 Tabletten à 12,5 mg/75 mg/50 mg täglich ausgegangen [3]. Dies entspricht einer täglichen Dosis von 25 mg/150 mg/100 mg. Die DDD bezieht sich auf die Anzahl der Tabletten für die Standarddosis [7]. Die Behandlung von Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose erfolgt in Kombination mit RBV über 12 Wochen, der Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r liegt demnach bei 84 DDD [3].

In Genotyp-1-Patienten erfolgt die Therapie mit OBV/PTV/r in Kombination mit DSV (±RBV). Gemäß Fachinformation von DSV wird von einer Gabe von einer Tablette à 250 mg zweimal täglich ausgegangen. Dies entspricht einer täglichen Dosis von 500 mg [4]. Die amtliche DDD für DSV wird mit 0,5 g angegeben [7]. Die tägliche Dosis von DSV entspricht daher einer DDD. Die Behandlung von Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r+DSV (±RBV) erfolgt über 12 Wochen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r+DSV liegt demnach bei jeweils 84 DDD. Bei therapie-naiven Genotyp-1b-

Patienten mit milder bis moderater Fibrose ist eine Therapieverkürzung auf 8 Wochen möglich. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r+DSV liegt dann bei jeweils 56 DDD [4]. Bei Lebertransplantationspatienten wird eine Behandlung mit OBV/PTV/r+DSV+RBV in Genotyp-1-Patienten bzw. OBV/PTV/r+RBV in Genotyp-4-Patienten über jeweils 24 Wochen empfohlen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r (±DSV) liegt bei jeweils 168 DDD. In Lebertransplantationspatienten wird eine RBV-Dosis von 600 mg-800 mg empfohlen.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF

Gemäß Fachinformation wird eine tägliche Dosis von einer Tablette SOF à 400 mg empfohlen [5]. Die amtliche DDD wird mit 0,4 g angegeben [7]. Die tägliche Dosis von SOF entspricht daher einer DDD. In Kombination mit RBV beträgt die Therapiedauer 12 bzw. 24 Wochen; der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt demnach bei 84 bzw. 168 DDD [5]. Bei Lebertransplantationspatienten wird eine RBV-Dosis von 400 mg–1.000 mg empfohlen.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL

Gemäß Fachinformation von SOF/VEL wird von einer Gabe von einer Tablette à 400 mg/100 mg täglich ausgegangen [6]. Die DDD bezieht sich auf die Anzahl der Tabletten für die Standarddosis [7]. Die Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 2 bzw. 3 erfolgt über 12 Wochen, der Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL liegt demnach bei 84 DDD.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
G/P	Maviret [®] , 84 Filmtabletten à 100 mg/40 mg 17.478,72 €	16.482,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
LDV/SOF	Harvoni [®] , 28 Filmtabletten à 90 mg/400 mg 17.666,23 €	17.664,46 €
OBV/PTV/r	Viekirax [®] , 56 Filmtabletten à 12,5 mg/75 mg/50 mg 15.924,68 €	15.016,72 €
DSV	Exviera [®] , 56 Filmtabletten à 250 mg 1.554,04 €	1.466,79 €
SOF	Sovaldi [®] , 28 Filmtabletten à 400 mg 16.808,56 €	15.850,12 €
SOF/VEL	Epclusa [®] , 28 Filmtabletten à 400 mg/100 mg 18.851,40 €	18.849,63 €
RBV	Ribavirin [®] , 168 Filmtabletten à 200 mg 744,29 € Ribavirin [®] , 84 Filmtabletten à 200 mg 377,65 €	707,72 € 358,48 €
Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand Juni 2017) [11]. Vom Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a des SGB V abgezogen.

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 3-22 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 3-22: 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
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	keine	-	-
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT) ^a	keine	-	-
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (GT3) ^a	keine	-	-
LDV/SOF 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	keine	-	-

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
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	keine	-	-
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,g}	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ^h	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV+ RBV 12 Wochen	HCV-GT1a-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV+ RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1)	keine	-	-
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT4)	keine	-	-
SOF+RBV 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^j , therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (HCV-GT2, 3)	keine	-	-
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-

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
<p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p> <p>a: In lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.</p> <p>c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.</p> <p>e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.</p> <p>f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>g: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.</p> <p>h: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapie-naiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.</p> <p>i: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.</p> <p>j: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-INF-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Anhand der Fachinformationen von G/P und der zVT wurden keine notwendigen GKV-Leistungen identifiziert, welche mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehen. Es kann davon ausgegangen werden, dass alle in den entsprechenden Fachinformationen genannten regelmäßigen oder klinisch indizierten Laboruntersuchungen bzw. Tests, wie beispielsweise die Bestimmung des Genotyps oder der Ausgangsviruslast, regelhafte Untersuchungen bei HCV-infizierten Patienten zu Therapiebeginn darstellen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	keine	-	-
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (alle HCV-GT) ^a	keine	-	-
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (GT3) ^a	keine	-	-
LDV/SOF 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^b	keine	-	-
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{d,e}	keine	-	-
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-, 4-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^f , Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1, 4) ^{e,g}	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen	GT1b-Patienten ohne Zirrhose ^h	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT1b-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 Wochen	HCV-GT1a-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+DSV +RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT1)	keine	-	-
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ⁱ	keine	-	-
OBV/PTV/r+RBV 24 Wochen	Lebertransplantationspatienten (HCV-GT4)	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
SOF+RBV 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^l , therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, Lebertransplantationspatienten (HCV-GT2, 3)	keine	-	-
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapienaive und vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

a: In lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.

b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapienaive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.

c: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.

d: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.

e: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.

f: Eine 24-wöchige LDV/SOF-Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.

g: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.

h: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapienaiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.

i: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.

j: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-IFN-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) 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 3-25: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	1.632.707.910,60 € (633.172.896,16 € - 2.632.242.925,04 €)
LDV/SOF 8 Wochen ^b	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	35.328,92 €	1.749.841.407,60 € (678.597.895,36 € - 2.821.084.919,84 €)
LDV/SOF 12 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	52.993,38 €	2.624.762.111,40 € (1.017.896.843,04 € - 4.231.627.379,76 €)
LDV/SOF 24 Wochen ^c	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	105.986,76 €	5.249.524.222,80 € (2.035.793.686,08 € - 8.463.254.759,52 €)
OBV/PTV/r+DSV 8 Wochen ^d	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	32.967,02 €	1.632.856.500,60 € (633.230.520,16 € - 2.632.482.481,04 €)
OBV/PTV/r+DSV±RBV ^{e,f} 12 Wochen	HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose	49.450,53 € - 51.224,45 €	2.493.215.879,70 € (949.845.780,24 € - 4.090.374.781,40 €) ^a
HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	365.950.068,03 € (141.910.106,10 € - 589.990.029,96 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^g	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose	52.993,38 €	392.204.005,38 € (152.091.000,60 € - 632.317.010,16 €)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose	105.986,76 €	784.408.010,76 € (304.182.001,20 € - 1.264.634.020,32 €)
HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	82.541.906,08 € (32.008.063,42 € - 133.075.748,74 €)
SOF+RBV 12 Wochen ^h	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose	49.324,28 €	123.507.997,12 € (47.893.875,88 € - 199.122.118,36 €)
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose	98.639,32 €	246.992.857,28 € (95.778.779,72 € - 398.206.934,84 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose	56.548,89 €	141.598.420,56 € (54.908.972,19 € - 228.287.868,93 €)
HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	8.603.609,22 € (3.362.330,04 € - 13.894.334,43 €)
SOF+RBV 12 Wochen ^g	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.324,28 €	8.582.424,72 € (3.354.051,04 € - 13.860.122,68 €)
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose	98.639,32 €	17.163.241,68 € (6.707.473,76 € - 27.717.648,92 €)
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose	56.548,89 €	9.839.506,86 € (3.845.324,52 € - 15.890.238,09 €)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	382.250.775,92 € (148.239.197,94 € - 616.262.353,90 €)
SOF+RBV 24 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	98.639,32 €	1.143.821.554,72 € (443.581.022,04 € - 1.844.062.087,40 €)
SOF/VEL 12 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose	56.548,89 €	655.740.928,44 € (254.300.358,33 € - 1.057.181.498,55 €)
Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	85.689.969,99 € (33.227.732,16 € - 138.102.761,79 €)
SOF+RBV 24 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose	98.639,32 €	170.941.941,56 € (66.285.623,04 € - 275.499.620,76 €)
SOF/VEL 12 Wochen	Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose	56.548,89 €	97.999.226,37 € (38.000.854,08 € - 157.941.049,77 €)
Vorbehandelte HCV-GT3-Patientenⁱ			
G/P 16 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten	65.928,04€	53.401.712,40 € (20.701.404,56 € - 86.102.020,24 €)
SOF+RBV 24 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten	98.639,32 €	79.897.849,20 € (30.972.746,48 € - 128.822.951,92 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
SOF/VEL 12 Wochen	Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten	56.548,89 €	45.804.600,90 € (17.756.351,46 € - 73.852.850,34 €)
HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	98.826.131,96 € (38.337.155,26 € - 159.348.072,68 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^c	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose	52.993,38 €	158.874.153,24 € (61.631.300,94 € - 256.169.998,92 €)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose	105.986,76 €	317.748.306,48 € (123.262.601,88 € - 512.339.997,84 €)
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen ^f	HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose	46.824,08 €	140.378.591,84 € (54.456.405,04 € - 226.347.602,72 €)
HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	10.630.896,45 € (4.104.020,49 € - 17.157.772,41 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^g	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	52.993,38 €	11.393.576,70 € (4.398.450,54 € - 18.388.702,86 €)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	105.986,76 €	22.787.153,40 € (8.796.901,08 € - 36.777.405,72 €)
HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	5.307.207,22 € (2.043.769,24 € - 8.537.681,18 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^c	HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose	52.993,38 €	8.531.934,18 € (3.285.589,56 € - 13.725.285,42 €)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT5-Patienten ohne Zirrhose	105.986,76 €	17.063.868,36 € (6.571.179,12 € - 27.450.570,84 €)
HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	0 €
LDV/SOF 12 Wochen ^g	HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose	52.993,38 €	0 €
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT5-Patienten mit kompensierter Zirrhose	105.986,76 €	0 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose			
G/P 8 Wochen	HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose	32.964,02 €	7.054.300,28 € (2.736.013,66 € - 11.372.586,90 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^c	HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose	52.993,38 €	11.340.583,32 € (4.398.450,54 € - 18.282.716,10 €)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT6-Patienten ohne Zirrhose	105.986,76 €	22.681.166,64 € (8.796.901,08 € - 36.565.432,20 €)
HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose			
G/P 12 Wochen	HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose	49.446,03€	0 €
LDV/SOF 12 Wochen ^g	HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose	52.993,38 €	0 €
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT6-Patienten mit kompensierter Zirrhose	105.986,76 €	0 €
Lebertransplantationspatienten			
G/P 12 Wochen ⁱ	Lebertransplantationspatienten	49.446,03€	19.185.059,64 € (7.416.904,50 € - 30.903.768,75 €)
G/P 16 Wochen ^j	Lebertransplantationspatienten	65.928,04€	25.580.079,52 € (9.889.206,00 € - 41.205.025,00 €)
LDV/SOF 12 Wochen ^{k,1}	Lebertransplantationspatienten	52.993,38 €	20.561.431,44 € (7.949.007,00 € - 33.120.862,50 €)
LDV/SOF 24 Wochen ^{l,m}	Lebertransplantationspatienten	105.986,76 €	41.122.862,88 € (15.898.014,00 € - 66.241.725,00 €)
OBV/PTV/r+RBV±DSV 24 Wochen ⁿ	Lebertransplantationspatienten	92.223,48 € - 101.731,94 €	37.627.351,48 € (13.833.522,00 € - 63.582.462,50 €) ^a
SOF+RBV 24 Wochen ^o	Lebertransplantationspatienten	96.516,16 € - 98.639,32 €	37.860.163,12 € (14.477.424,00 € - 61.649.575,00 €)
<p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Generell erfolgt die Angabe von Mittelwert, Minimum und Maximum. Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten sind auf Basis des Mittelwerts der Jahrestherapiekosten pro Patient berechnet worden. Für die Spanne wurde das Minimum basierend auf den niedrigsten Kosten und niedrigsten</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>Patientenzahl berechnet. Die Berechnung des Maximums erfolgte analog.</p> <p>b: Die Behandlungsdauer von LDV/SOF über 8 Wochen in Patienten mit HCV-Genotyp 1 kann lediglich bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Betracht gezogen werden. Daher gilt diese Behandlungsdauer nur für therapie-naive Patienten innerhalb dieser Patientenpopulation.</p> <p>c: Eine 24-wöchige LDV/SOF Behandlung ist bei vorbehandelten Patienten (ohne Zirrhose) mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen.</p> <p>d: Eine 8-wöchige OBV/PTV/r+DSV-Behandlung kann nur bei therapie-naiven Genotyp-1b-Patienten mit minimaler bis moderater Fibrose (F0-F2) in Betracht gezogen werden.</p> <p>e: Genotyp 1b: OBV/PTV/r+DSV; Genotyp 1a: OBV/PTV/r+DSV+RBV</p> <p>f: Die Wirksamkeit von OBV/PTV/r bzw. DSV wurde bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber OBV/PTV/r bzw. DSV oder einem Arzneimittel der gleichen Wirkstoffklassen, bei welchen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen.</p> <p>g: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung bei Patienten mit kompensierter Zirrhose kann nur bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden.</p> <p>h: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV auf 24 Wochen zu verlängern bei Patienten mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf peg-INF-alpha und Ribavirin) assoziiert waren.</p> <p>i: Beinhaltet Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose</p> <p>j: In lebertransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden.</p> <p>k: Eine 12-wöchige LDV/SOF-Behandlung ohne Ribavirin kann nur bei Patienten ohne Zirrhose nach einer Lebertransplantation in Betracht gezogen werden, wenn für diese Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.</p> <p>l: Die Wirksamkeit von LDV/SOF nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit HCV-Genotyp 5 und 6 wurde nicht untersucht.</p> <p>m: Die Behandlungsdauer von 24 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose, bei denen Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht, in Betracht gezogen werden.</p> <p>n: Genotyp 1: OBV/PTV/r+RBV+DSV; Genotyp 4: OBV/PTV/r+RBV</p> <p>o: Nur in Genotyp-2- und 3-Patienten</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen werden sich durch die tatsächlichen zu erwartenden Versorgungsanteile weiter reduzieren.

Kontraindikationen (Komorbiditäten)

Die jeweiligen Angaben, die gegen einen Einsatz von G/P sprechen, wurden der Fachinformation entnommen [1].

Eine generelle Gegenanzeige von G/P ist die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kontraindiziert ist des Weiteren die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C). Eine gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir-enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, starken P-Glycoprotein (P-gp)- und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Phenobarbital, Phenytoin und Primidon). zusammen mit G/P stellt ebenfalls eine Kontraindikation dar. Aufgrund der zu erwartenden geringen Anteile für diese Kontraindikationen (jeweils <1%), sind diese bezüglich der Einschränkung auf die Versorgungsanteile vernachlässigbar.

Therapieabbrüche

Bei den im Dossier dargestellten, relevanten Studien zu Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis Genotyp 6 ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose (SURVEYOR-I, SURVEYOR-II, ENDURANCE-I, ENDURANCE-III; MAGELLAN-II, EXPEDITION-I, EXPEDITION-II, EXPEDITION-IV, CERTAIN-I, CERTAIN-II) ergab sich eine Abbruchrate über alle Studien und Patientengruppen von unter 0,5% (siehe Modul 4A).

Versorgungsanteile

Da eine weitere Produktzulassung im HCV-Markt in 2017 erwartet wird und keine ausreichenden Daten zur Abschätzung des Marktanteils von G/P zur Verfügung stehen, ist eine seriöse und fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Aufgrund der hohen Heilungsraten und rückläufigen Neuerkrankungsraten, wird angenommen, dass die Anzahl der in 2017 behandelten Patienten unter der des Vorjahres liegt (n=17.445) und sich dieser Trend in Zukunft fortsetzen wird.

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.

Es ist im Versorgungsalltag von geringeren Kosten für die Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen sowie Marktanteilen auszugehen. Eine genauere Quantifizierung ist auf der vorhandenen Datenbasis nicht möglich.

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 den Therapieregimen, zu der Behandlungsdauer, zu den Dosierungen sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und den Kontraindikationen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapien beruhen auf den Angaben aus der Lauer-Taxe [11]. Die gesamte Darstellung der Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die Vergleichstherapien bezogen auf die Zielpopulation und alle Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [12].

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] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.

- [3] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax[®] 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: März 2017.
- [4] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera[®] 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: März 2017.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand: Februar 2017.
- [7] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. 2017 [Zugriffsdatum: 09.06.2017]. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/>.
- [8] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf.
- [9] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
- [10] 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf.
- [11] Lauer-Taxe online. 2017; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [12] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel. 2017.

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 zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von G/P entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit G/P sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von G/P beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die empfohlenen Behandlungsdauern für G/P bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 dargestellt.

Tabelle 3-26: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei therapie-naiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus		

Tabelle 3-27: Empfohlene Behandlungsdauer für G/P bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
3	16 Wochen	16 Wochen

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme einer Dosis von G/P versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von G/P vergangen, sollte die versäumte Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis dem üblichen Dosierungsschema gemäß einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Tritt innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, sollte eine weitere Dosis von G/P eingenommen werden. Tritt nach mehr als 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, so ist eine weitere Dosis von G/P nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von G/P erforderlich. G/P wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) nicht empfohlen und ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Lebertransplantierte Patienten

G/P kann bei lebertransplantierten Patienten über mindestens 12 Wochen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine 16 wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Folgen Sie den Dosierungsempfehlungen in den Tabellen 1 und 2. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen und gemeinsam mit einer Mahlzeit zu schlucken. Die Tabletten sind nicht zu kauen, zu zerstoßen bzw. zu zerbrechen, da dies die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe verändern kann (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir-enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln, starken P gp- und CYP3A Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer HBV-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Alle Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf eine vorliegende HBV-Infektion untersucht werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Patienten mit Lebertransplantat

Die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Patienten nach einer Lebertransplantation wurde bisher nicht untersucht. Die Behandlung mit G/P für diese Population gemäß dem empfohlenen Dosierungsschema (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sollte sich nach der Nutzen-Risiko-Abwägung für den einzelnen Patienten richten.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht empfohlen, G/P bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) anzuwenden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) ist G/P kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS5A- und/oder einem NS3/4A-Inhibitor versagt hat

In der MAGELLAN-1-Studie wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenem Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber G/P verursacht haben könnte (Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das Risiko eines Versagens war erwartungsgemäß bei Denen am höchsten, die mit beiden Klassen vorbehandelt waren. Ein Resistenzalgorithmus, der das Risiko eines Versagens auf der Basis der Baseline-Resistenzen vorhersagen kann, ist nicht bekannt. Im Allgemeinen wurde eine Akkumulation von Resistenzen gegen beide Klassen bei Patienten festgestellt, die bei der Re-Therapie mit G/P in der MAGELLAN-1-Studie versagt hatten. Es gibt keine Daten zur Re-Therapie von Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 oder 6. G/P wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Arzneimittel- Wechselwirkungen

Bei verschiedenen Arzneimitteln wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.5 der Fachinformation dargestellt.

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Möglichkeit, dass G/P andere Arzneimittel beeinflusst**

GLE und PIB sind Inhibitoren des P-Glycoproteins (P-gp), des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP) und des Organo-Anion-Transporters (*Organic Anion Transporting Polypeptide* [OATP]) 1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung mit G/P kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp (z.B. Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP (z.B. Rosuvastatin) oder OATP1B1/3 (z.B. Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) sind. Für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Wechselwirkungen mit sensitiven Substraten von P gp, BCRP, OATP1B1/3 siehe Tabelle 3-28. Bei anderen P gp-, BCRP- oder OATP1B1/3-Substraten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

GLE und PIB sind *in vivo* schwache Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A und der Uridin-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit G/P

wurden für sensitive Substrate von CYP3A (Midazolam, Felodipin) oder UGT1A1 (Raltegravir) keine klinisch signifikanten Erhöhungen der Exposition beobachtet.

GLE und PIB inhibieren beide *in vitro* den Salztransporter BSEP (*Bile Salt Export Pump*).

Eine signifikante Hemmung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K wird nicht erwartet.

Mit Vitamin K-Antagonisten behandelte Patienten

Da sich die Leberfunktion während der Behandlung mit G/P ändern kann, wird eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (*International Normalised Ratio [INR]*) empfohlen.

Möglichkeit, dass andere Arzneimittel G/P beeinflussen

Anwendung mit starken P-gp-/CYP3-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon), können die Plasmakonzentrationen von GLE und PIB signifikant erniedrigen und zu einem verringerten therapeutischen Effekt von G/P oder dem Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung derartiger Arzneimittel mit G/P ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit Arzneimitteln, die mittelstarke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z.B. Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lumacaftor, Crizotinib), können die Plasmakonzentrationen von GLE und PIB verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit mittelstarken Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation).

GLE und PIB sind Substrate der Effluxtransporter P-gp und/oder BCRP. GLE ist zusätzlich ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit Arzneimitteln, die P-gp und BCRP inhibieren (z.B. Ciclosporin, Cobicistat, Dronedaron, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir) kann die Elimination von GLE und PIB verlangsamen und dadurch die Plasmaexposition der antiviralen Wirkstoffe erhöhen. Arzneimittel, die OATP1B1/3 hemmen (z.B. Elvitegravir, Ciclosporin, Darunavir, Lopinavir), erhöhen die systemische Konzentration von GLE.

Bekannte und andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

In Tabelle 3-28 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate (*Least-Squares Means Ratio*, 90 %-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von G/P sowie einiger gebräuchlicher Begleitmedikationen dargestellt. Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition (C_{max} , AUC [Area Under the Curve] und C_{min}) von GLE, PIB und der Begleitmedikation an: ↑ = *Erhöhung (um mehr als 25 %)*, ↓ = *Senkung (um mehr als 20 %)*, ↔ = *keine Veränderung (gleich oder Senkung um weniger als 20 % oder Erhöhung um weniger als 25 %)*. Dies ist keine abschließende Liste.

Tabelle 3-28: Wechselwirkungen zwischen G/P und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittel- spiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANGIOTENSIN-II-REZEPTOR-ANTAGONISTEN					
Losartan Einzeldosis 50 mg	↑ Losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Losartan Carboxylsäure	2,18 (1,88; 2,53)	1,14 (1,04; 1,25)	--	
Valsartan Einzeldosis 80 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA					
Digoxin Einzeldosis 0,5 mg (Inhibition von P-gp)	↑ Digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Es werden Vorsicht und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat Einzeldosis 150 mg (Inhibition von P-gp)	↑ Dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTI-KONVULSIVA					
Carbamazepin 200 mg 2x/Tag (Induktion von P-gp/CYP3A)	↓ Glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↓ Pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Phenytoin, Phenobarbital, Primidon	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE					
Rifampicin Einzeldosis 600 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
Rifampicin 600 mg 1x/Tag ^a (Induktion von P-gp/BRCP/CYP3A)	↓ Glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ Pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETHINYLESTRADIOLHALTIGE ARZNEIMITTEL					
Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat 35 µg/250 µg 1x/Tag	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln ist aufgrund des Risikos von ALT-Erhöhungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Für Levonorgestrel, Norethidron oder Norgestimat als kontrazeptive Progestagene ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ Norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg 1x/Tag	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ Norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL					
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion von P-gp/CYP3A)	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV					
Atazanavir + Ritonavir 300/100 mg 1x/Tag ^b	↑ Glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir ist aufgrund des Risikos einer ALT-Erhöhung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑ Pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittel-spiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
Darunavir + Ritonavir 800/100 mg 1x/Tag	↑ Glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir wird nicht empfohlen.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat 600/200/300 mg 1x/Tag	↑ Tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz kann die therapeutische Wirkung von G/P reduzieren und wird nicht empfohlen. Es werden keine klinisch signifikanten Interaktionen mit Tenofovir-disoproxilfumarat erwartet.
	Die Wirkung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxilfumarat auf Glecaprevir und Pibrentasvir wurde in dieser Studie nicht direkt quantifiziert. Die Expositionen von Glecaprevir und Pibrentasvir waren jedoch signifikant niedriger als in historischen Kontrollen.				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (Inhibition von P-gp, BRCP und OATP durch Cobicistat, Inhibition von OATP durch Elvitegravir)	↔ Tenofovir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ Pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 1x/Tag	↑ Glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
	↑ Pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg 2x/Tag (Inhibition von UGT1A1)	↑ Raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HCV					
Sofosbuvir Einzeldosis 400 mg (Inhibition von P-gp/BCRP)	↑ Sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Atorvastatin 10 mg 1x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ Atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Die gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↑ Simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Simvastatin 5 mg 1x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Simvastatinsäure	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn Lovastatin verwendet wird, sollten Patienten überwacht werden und die Dosis von 20 mg/Tag nicht überschreiten.
	↑ Lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	
Lovastatin 10 mg 1x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Lovastatinsäure	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn Lovastatin verwendet wird, sollten Patienten überwacht werden und die Dosis von 20 mg/Tag nicht überschreiten.
	↑ Pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	
Pravastatin 10 mg 1x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Vorsicht wird empfohlen. Die Dosis von Pravastatin sollte 20 mg am Tag und die Dosis von

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
Rosuvastatin 5 mg 1x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, BCRP)	↑ Rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, Pitavastatin	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin und ↑ Pitavastatin				Interaktionen mit Fluvastatin und Pitavastatin sind wahrscheinlich und Vorsicht wird bei der Kombination empfohlen. Bei der Einleitung einer DAA-Behandlung wird eine niedrige Dosis des Statins empfohlen.
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin Einzeldosis 100 mg	↑ Glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	G/P wird nicht empfohlen bei Patienten, die eine stabile Ciclosporin-Dosis > 100 mg pro Tag benötigen. Ist die Kombination unvermeidbar, kann die Anwendung unter engmaschiger klinischer Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.
	↑ Pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporin Einzeldosis 400 mg	↑ Glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ Pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus Einzeldosis 1 mg (Inhibition von CYP3A4 und P-gp)	↑ Tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Die Kombination von G/P mit Tacrolimus sollte mit Vorsicht erfolgen. Ein Anstieg der Tacrolimusexposition wird erwartet. Daher wird empfohlen, die therapeutische Dosis von Tacrolimus zu
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/ möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
					überwachen und entsprechend eine Dosisanpassung von Tacrolimus vorzunehmen.
PROTONENPUMPENHEMMER					
Omeprazol 20 mg 1x/Tag (Erhöht den gastrischen pH-Wert)	↓ Glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Die gleichzeitige Anwendung von G/P mit Omeprazol 40 mg 1x täglich kann zu einem verringerten therapeutischen Effekt führen und wird nicht empfohlen.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg 1x/Tag (1 Stunde vor dem Frühstück)	↓ Glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg 1x/Tag (abends, ohne Mahlzeit)	↓ Glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN-K-ANTAGONISTEN					
Vitamin-K-Antagonisten	Nicht untersucht.				Bei allen Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Überwachung des INR empfohlen. Dies ist aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der Behandlung mit G/P erforderlich.
<p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AUC: Area Under the Curve; CYP: Cytochrom P450; BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein); DAA: direkt wirkender antiviraler Wirkstoff; EE: Ethinylestradiol; HCV: Hepatitis-C-Virus; INR: International Normalized Ratio; OATP: Organisches Anionen Transporter-Polypeptid;</p> <p>a. Die Wirkung von Rifampicin auf Glecaprevir und Pibrentasvir 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis.</p> <p>b. Es wird die Wirkung von Atazanavir und Ritonavir auf die erste Dosis Glecaprevir und Pibrentasvir berichtet.</p> <p>c. HCV-infizierte Transplantatempfänger, die Ciclosporin-Dosen von 100 mg oder weniger pro Tag erhielten, hatten 4-fach höhere Glecaprevirkonzentrationen als jene, die kein Ciclosporin erhielten.</p>					

Weitere Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden mit den folgenden Arzneimitteln durchgeführt und zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit G/P: Abacavir, Amlodipin, Buprenorphin, Koffein, Dextromethorphan, Dolutegravir, Emtricitabin, Felodipin,

Lamivudin, Lamotrigin, Methadon, Midazolam, Naloxon, Norethindron oder andere Kontrazeptiva mit Progestin als alleinigen Wirkstoff, Rilpivirin, Tenofoviralfenamid, und Tolbutamid.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von GLE oder PIB bei Schwangeren vor.

Studien mit GLE oder PIB an Ratten/Mäusen weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Effekte in Bezug auf die Reproduktion hin. Bei Kaninchen wurde unter GLE maternale Toxizität, die mit einem Verlust des Embryo/Fötus assoziiert ist, beobachtet. Aufgrund dieser maternalen Toxizität kann die embryo-fötale Toxizität von GLE bei klinischer Expositionen in dieser Spezies nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen wird die Anwendung von G/P in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob GLE oder PIB in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten an Tieren haben gezeigt, dass GLE und PIB in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss abgewogen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit G/P verzichtet werden soll/die Behandlung mit G/P zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von GLE und/oder PIB auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen bei höheren Expositionen als den humanen therapeutischen Expositionen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen von GLE oder PIB auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit von G/P bei Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die über 8, 12 oder 16 Wochen behandelt wurden, basiert auf Studien der Phasen II und III, in denen ungefähr 2.300 Studienteilnehmer

untersucht wurden. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit $\geq 10\%$) waren Kopfschmerzen und Fatigue. Weniger als 0,1 % der Studienteilnehmer, die mit G/P behandelt wurden, hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (transitorische ischämische Attacke). Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Behandlung mit G/P aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrach, betrug 0,1 %. Die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Zirrhose waren insgesamt vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern, die mit G/P behandelt wurden, identifiziert. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-29: Nebenwirkungen, die für G/P identifiziert wurden

Häufigkeit	Nebenwirkungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Durchfall, Übelkeit
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Studienteilnehmer

Die Sicherheit von G/P bei Studienteilnehmern mit einer chronischen Nierenerkrankung (Stadium 4 oder 5, einschließlich Dialysepatienten) und einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) wurde in 104 Studienteilnehmern untersucht (EXPEDITION 4). Die häufigsten Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren Pruritus (17 %) und Fatigue (12 %).

Bilirubinanstieg im Serum

Bei 1,3 % der Studienteilnehmer wurden Anstiege des Gesamtbilirubins von mindestens 2-fach über dem oberen normalen Grenzwert (*Upper Limit of Normal* [ULN]) beobachtet aufgrund einer GLE-vermittelten Inhibition der Bilirubintransporter und des Bilirubinmetabolismus. Anstiege des Bilirubins waren asymptomatisch, vorübergehend und

traten typischerweise früh während der Behandlung auf. Anstiege des Bilirubins waren überwiegend indirekt, und nicht assoziiert mit ALT-Anstiegen. Direkte Hyperbilirubinämie wurde bei 0,3 % der Studienteilnehmer berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Die höchste dokumentierte Dosis, die gesunden Freiwilligen gegeben wurde, betrug für GLE 1.200 mg einmal täglich über 7 Tage und für PIB 600 mg einmal täglich über 10 Tage. Asymptomatische ALT-Anstiege im Serum ($> 5x$ ULN) wurden bei 1 von 70 gesunden Studienteilnehmern nach mehrfacher Dosierung von GLE (700 mg oder 800 mg) bei einmal täglicher Einnahme für ≥ 7 Tage beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf alle Anzeichen und Symptome von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine geeignete Symptombehandlung muss umgehend begonnen werden. GLE und PIB werden durch Hämodialyse nicht signifikant aus dem Körper entfernt.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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.

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von G/P entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I der SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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.

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC von G/P entnommen [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p><u>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS):</u> Um das Wiederauftreten eines hepatozellulären Karzinoms in Verbindung mit G/P zu untersuchen, führt der Inhaber der Genehmigung auf der Basis eines vereinbarten Protokolls eine prospektive Sicherheitsstudie durch und legt die Ergebnisse, die sich aus einer Kohorte einer gut beschriebenen Patientengruppe ableiten, vor. Der finale Studienbericht ist einzureichen bis:</p>	Q2 2021

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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.

Der RMP benennt die in Tabelle 3-30 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Bekanntes Risiko – HBV-Reaktivierung	Warnhinweis in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von <i>Maviret</i> ® beachten?) der Packungsbeilage. Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend
Mögliches Risiko – frühzeitiges Rezidiv sowie vermehrt de novo HCC	Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend
Mögliches Risiko – Arzneimittelwechselwirkungen	Gegenanzeigen, Dosisanpassungen und/oder Monitoring-Maßnahmen werden in die Produktinformation aufgenommen: Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) sowie Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Fachinformation Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von <i>Maviret</i> ® beachten?) der Packungsbeilage. Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend
Mögliches Risiko – Entstehung von Resistenzen	Die eingereichte Produktinformation wird Hinweise zu empfohlener Dosierung und Anwendung für eine bestmögliche Wirksamkeit enthalten: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation sowie Abschnitt 3 (Wie ist <i>Maviret</i> ® einzunehmen?) der Packungsbeilage. Kommerzielle Verpackung und Produktkennzeichnung sind darauf ausgelegt, Dosierungsfehler zu reduzieren (Modul SVI.4.2). Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Angaben – Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B)	Empfehlungen und Gegenanzeigen werden in der eingereichten Produktinformation aufgeführt: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation sowie Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten?) der Packungsbeilage. Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend
Fehlende Angaben – Sicherheit bei Patienten mit Lebertransplantat	Aktuell verfügbare Daten zu dieser Patientenpopulation werden in der Produktinformation aufgeführt: Warnhinweise in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten?) der Packungsbeilage. Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend
Fehlende Angaben – Sicherheit bei Schwangeren	Die eingereichte Produktinformation wird Informationen aus Reproduktionsstudien bei Tieren enthalten: Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Daten zur Sicherheit) der Fachinformation sowie Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von Maviret® beachten?) der Packungsbeilage werden Angaben zu Schwangerschaft enthalten. Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten	Nicht zutreffend

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Angaben – Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	<p>Die Produktinformation wird herausstellen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren nicht erwiesen ist:</p> <p>Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation und Abschnitt 2 (Was sollten Sie vor der Einnahme von <i>Maviret</i>[®] beachten?) der Packungsbeilage.</p> <p>Einschränkung bei den Verordnungsmöglichkeiten</p>	Nicht zutreffend
Abkürzungen: HBV: Hepatitis-B-Virus; HCC: Leberzellkarzinom		

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren.

Tabelle 3-31: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Stand: 04.11.2016)

Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbe- denken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<p>Studie M13-576 Nachbeobachtungs- studie zur Beurteilung von Resistenzen und der Dauer des Ansprechens auf die Behandlung mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (direct- acting antiviral agent, DAA) von AbbVie (ABT-493 und/oder ABT-530) bei Studienteilnehmern, die an klinischen Studien der Phase II oder III zur Behandlung einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C- Virus (HCV) teilgenommen haben.</p> <p>Kategorie 3</p>	<p>Beurteilung des Fortbestehens spezifischer HCV- Aminosäuresubstitutionen, die bei Studienteilnehmern mit virologischem Versagen mit Arzneimittelresistenzen in Zusammenhang gebracht wurden.</p>	<p>Risiko für die Entwicklung von Resistenzen</p>	<p>Laufend</p>	<p>Zwischenbericht: Dez. 2016 Abschlussbericht: <ausstehend></p>
<p>Studie M13-596 Offene Multicenter- studie mit einem Behandlungsarm zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei erwachsenen leber- oder nierentransplantierten Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Virus- Infektion vom Genotyp 1–6 (MAGELLAN-2)</p> <p>Kategorie 3</p>	<p>Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei etwa 90 vorbehandelten und therapienaiven erwachsenen leber- oder nierentransplantierten Patienten ohne Zirrhose mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1–6</p>	<p>Fehlende Angaben: Sicherheit bei lebertransplantierte n Patienten</p>	<p>Laufend</p>	<p><ausstehend>^a</p>

Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheitsbe- denken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie M16-123 Offene Multicenterstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von G/P bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virus- Infektion vom Genotyp 1–6 (keine Kategorisierung)	Datenerhebung zur Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen	Fehlende Angaben: Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Mai 2019 (Abschlussdatum des pädiatrischen Prüfplans [PIP])
Abkürzungen: DAA: direkt wirkende Substanz; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; PIP: Pädiatrischer Prüfplan a: Ein Studienbericht liegt inzwischen vor.				

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

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 den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP 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] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [2] AbbVie Ltd. SmPC Maviret[®]. Stand: Juli. 2017.
- [3] AbbVie Ltd. Core Risk Management Plan for Combination Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral (DAA) Therapy. Glecaprevir/Pibrentasvir. Version 1.0. 2016.