

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)*

Gilead Sciences GmbH

## **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

Stand: 03.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	20
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	20
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	98
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	129
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	129
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	129
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	137
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	138
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und der zVT.....	9
Tabelle 3-2: zVT des G-BA für SOF/VEL/VOX für das Anwendungsgebiet CHC bei Erwachsenen mit HCV-GT 1-6-Infektion.....	11
Tabelle 3-3: Für die Behandlung der CHC zugelassene Substanzen/Substanzkombinationen .....	15
Tabelle 3-4: Zulassungsstatus DAA bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten .....	16
Tabelle 3-5: Übersicht über die aktuell verfügbaren DAA .....	30
Tabelle 3-6: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland .....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-8: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	58
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	67
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT) .....	73
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zbAM und zVT).....	76
Tabelle 3-13: Kosten des zbAM und der zVT .....	84
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittskosten des zbAM und der zVT.....	87
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zbAM und zVT) .....	92
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	95
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	95
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	98
Tabelle 3-19: Reduktion der Patientenpopulation unter Berücksichtigung von Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteilen.....	105
Tabelle 3-20: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile-Zielpopulation.....	106
Tabelle 3-21: Empfohlene Behandlungsdauern für Vosevi für alle HCV-GT.....	109
Tabelle 3-22: Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln .....	114
Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken .....	130
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	131
Tabelle 3-25: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan .....	136

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	24
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Erwachsenen .....	40
Abbildung 3: Anzahl Patienten mit HC-Therapie in Deutschland zwischen 2014-2020 .....	45
Abbildung 4: Anzahl Patienten mit Versagen der HC-Therapie in Deutschland zwischen 2014-2020.....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/r	Geboostert mit Ritonavir
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC/DDD-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen
ATV	Atazanavir
AUC	Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOC	Boceprevir
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
C <sub>max</sub>	Maximaler Plasmaspiegel
C <sub>min</sub>	Minimaler Plasmaspiegel
CoA	Coenzym A
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DHC-R	Deutsches Hepatitis C-Register
DRV	Darunavir
DSV	Dasabuvir
DTG	Dolutegravir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBR	Elbasvir
EFV	Efavirenz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminales Nierenversagen (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
GZR	Grazoprevir
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INR	International Normalized Ratio
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
LPV	Lopinavir
MAA	Marketing Authorization Application
MwSt.	Mehrwertsteuer
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion-Transporting Polypeptide)
OBV	Ombitasvir
PEG-IFN	Peginterferon alfa

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
P-gp	P-Glykoprotein
PPI	Protonenpumpen-Inhibitor
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PTV	Paritaprevir
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
Q	Quartal
RAV	Resistenz-assoziierte Varianten
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTG	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SIM	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TAF	Tenofoviralfenamid
Tbl.	Tabletten
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TVR	Telaprevir
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erstzulassung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX, Vosevi<sup>®</sup>) für Erwachsene mit einer chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion. Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist SOF/VEL/VOX zugelassen für die Behandlung von erwachsenen DAA (Direkt antiviral wirkende Substanz)-naiven<sup>1</sup> und DAA-vorbehandelten<sup>2</sup> HCV-Patienten aller Genotypen (GT) ohne oder mit kompensierter Zirrhose [1].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird in die in Tabelle 3-1 abgebildeten Patientenpopulationen unterschieden; zudem sind die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) angegeben.

Entwickelt wurde SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für Patienten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie [2], hier insbesondere auch für die Re-Therapie von Patienten nach Behandlung mit einem Nichtstruktur-Protein (NS) 5A-Inhibitor (siehe Abschnitt 3.2.2): Während Patienten nach Versagen einer NS3/4A-Protease-Inhibitor-haltigen Therapie mit NS5A-haltigen Behandlungsoptionen re-therapiert werden können, gibt es für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert [3]. Der Fokus der vorliegenden Nutzenbewertung liegt daher auf der Population der DAA-erfahrenen Patienten, und hierbei insbesondere der Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten. Nachfolgend werden die Patienten, die DAA-erfahren sind, aber nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten bezeichnet und Patienten, die DAA-erfahren sind und mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten.

Tabelle 3-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und der zVT

Population		zVT
<b>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</b>		
HCV-GT 1	ohne Zirrhose	LDV/SOF 8 oder 12 Wochen <sup>a</sup>
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>
HCV-GT 2	ohne Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen

<sup>1</sup> Nachfolgend bezeichnet als DAA-naive Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose.

<sup>2</sup> Nachfolgend bezeichnet als DAA-erfahrene Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Die Patienten in den klinischen Studien waren mit DAA-Therapien vorbehandelt, die die folgenden Substanzen enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, Ledipasvir, Ombitasvir, Paritaprevir, Sofosbuvir, Velpatasvir, Voxilaprevir (zusammen mit Sofosbuvir und Velpatasvir weniger als 12 Wochen angewendet).

Population		zVT
HCV-GT 3	ohne Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen
HCV-GT 4	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen <sup>a</sup>
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>
HCV-GT 5	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen <sup>a</sup>
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>
HCV-GT 6	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen <sup>a</sup>
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>
<b>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</b>		
HCV-GT 1	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 24 Wochen
HCV-GT 2	ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen
HCV-GT 3	ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL 12 Wochen
HCV-GT 4	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 24 Wochen
HCV-GT 5	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 24 Wochen
HCV-GT 6	ohne Zirrhose	LDV/SOF 12 Wochen
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF 24 Wochen
<b>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</b>		
HCV-GT 1-6	ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL+RBV 24 Wochen
<p>a: Gemäß Fachinformation ist LDV/SOF bei Patienten ohne Zirrhose mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 8 Wochen kann bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden [4].</p> <p>b: Gemäß Fachinformation ist LDV/SOF bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [4].</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für die Fixkombination SOF/VEL/VOX für das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen für die HCV-GT 1-6 hat am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-171) stattgefunden [5].

Die zVT wurde vom G-BA, wie in Tabelle 3-2 dargestellt, festgelegt:

Tabelle 3-2: zVT des G-BA für SOF/VEL/VOX für das Anwendungsgebiet CHC bei Erwachsenen mit HCV-GT 1-6-Infektion

Population		zVT <sup>a</sup>
<b>Patienten ohne Zirrhose oder mit komp. Zirrhose</b>		
HCV-GT 1	ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT 2	ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
HCV-GT 3	ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF+RBV oder SOF/VEL
HCV-GT 4	ohne Zirrhose	LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV
	mit komp. Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT 5	ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF
HCV-GT 6	ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF
<b>Patienten mit dekompensierter Zirrhose</b>		
HCV-GT 1	mit dekompensierter Zirrhose	LDV/SOF+RBV
HCV-GT 2-6	mit dekompensierter Zirrhose	SOF/VEL+RBV
Quelle: [5]		
a: Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.		
/r: Geboostert mit Ritonavir; CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; DSV: Dasabuvir; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Zudem weist der G-BA darauf hin, dass im Rahmen der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) festzulegenden Subgruppenanalysen patientenrelevante Patientengruppen/-konstellationen, so beispielsweise therapie-naive und therapie-erfahrene Patienten, letztere gegebenenfalls noch unterteilt in Relapser/Non-Responder, untersucht werden sollten [5].

Der Festlegung des G-BA wird gefolgt. Da CHC-Patienten mit einer dekompensierten Zirrhose nicht Teil des Anwendungsgebietes von SOF/VEL/VOX sind, wird diese Teilpopulation in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt.

Bei den meisten DAA-Therapien besteht zulassungsgemäß zum Teil die Möglichkeit der Veränderung der Therapiedauer und/oder der Zugabe von Ribavirin (RBV); einige daraus

resultierende Variationen der zVT bleiben im vorliegenden Dossier mit folgender Begründung unberücksichtigt:

- Bei Patienten mit einer Infektion mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose ist zwar alternativ zu der 24-wöchigen Therapie mit der zVT Ledipasvir (LDV)/SOF auch die 12-wöchige Therapie mit der Kombination LDV/SOF+RBV zugelassen, allerdings wird diese Kombination vom G-BA explizit nicht als zVT angesehen, da „für diese weder Beschlüsse zum Zusatznutzen vorliegen noch sich aus der Evidenz eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir (ohne Ribavirin) ergibt. Vielmehr weisen Übersichtsarbeiten auf ein vermehrtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Ribavirin-Kombination hin“ [5].
- Bei der zVT SOF/VEL kann gemäß Fachinformation bei Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose die Zugabe von RBV erwogen werden [6]; hierbei handelt es sich um eine patientenindividuelle Entscheidung, die nicht weiter spezifiziert wird. Die Therapieoption SOF/VEL+RBV wurde vom G-BA nicht als zVT festgelegt, und wird daher auch in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt (Ausnahme: DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten); dies zumal ebenso wie zu LDV/SOF+RBV auch zu der Kombination SOF/VEL+RBV weder Beschlüsse zum Zusatznutzen vorliegen, noch sich aus der Evidenz Hinweise auf eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber SOF/VEL ohne RBV ergibt [7] und die Gabe von RBV zudem erhebliche Nebenwirkungen verursacht.

Wie beschrieben, ist Maßgabe des G-BA die Untersuchung therapierrelevanter Patientengruppen/-konstellationen – eine therapierrelevante Patientengruppe stellt die Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten dar, die im Dossier entsprechend untersucht wird. Da für diese Patientenpopulation die Kombination aus SOF/VEL+RBV für 24 Wochen die bisher einzige zugelassene Behandlungsoption darstellt [6], wird für die Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten SOF/VEL+RBV für 24 Wochen als zVT zugrunde gelegt (ausführliche Begründung siehe nachfolgender Abschnitt).

*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.*

Während eine Interferon (IFN)-basierte, DAA-freie Therapie keinen Einfluss auf das virologische Ansprechen unter DAA hat, kann die Wirksamkeit von DAA nach Versagen einer IFN-freien DAA-basierten Therapie aufgrund von unter Therapie selektierten Resistenz-

assoziierten Varianten (RAV<sup>3</sup>) des HCV beeinträchtigt sein [3]; sowohl NS5A-Inhibitoren als auch NS3/4A-Inhibitoren sind innerhalb der Substanzklasse kreuzresistent. Dies ist bei mit NS3/4A-Protease-Inhibitoren vorbehandelten Patienten aufgrund der kurzen Halbwertszeit der RAV und der verfügbaren Re-Therapie-Optionen klinisch weniger problematisch, bei Patienten nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie hingegen stellt die Re-Therapie aufgrund der fehlenden Behandlungsoptionen ein erhebliches klinisches Problem dar – dies vor allem auch hinsichtlich des breiten klinischen Einsatzes von NS5A-Inhibitoren. Hinzu kommt, dass die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV anders als die NS3/4A-RAV zumeist über Jahre persistieren [8].

Der Festlegung des G-BA wird sowohl für die DAA-naiven als auch für die DAA-erfahrenen Patienten grundsätzlich gefolgt, allerdings sind die vom G-BA festgelegten zVT für die Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten, wie im Folgenden beschrieben, je nach HCV-GT nicht zugelassen und/oder nicht zweckmäßig im Sinne der Kriterien der Verfahrensordnung:

Für die HCV-GT 1, 4, 5 und 6 hat der G-BA für Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose LDV/SOF festgelegt, für nicht-zirrhatische Patienten mit HCV-GT 1 zudem Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir geboostert mit Ritonavir (PTV/r)+Dasabuvir (DSV)±RBV und für nicht-zirrhatische Patienten mit HCV-GT 4 wurde OBV/PTV/r+RBV als Alternative festgelegt.

Sowohl LDV/SOF als auch OBV/PTV/r sind für die Therapie NS5A-vorbehandelter Patienten nicht zugelassen – hier die entsprechenden Auszüge aus den Fachinformationen:

- LDV/SOF [4]:  
„Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden.“
- OBV/PTV/r [9, 10]:  
„Die Wirksamkeit von Viekirax bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Viekirax oder einem Arzneimittel der gleichen Klassen wie Viekirax (NS3/4A-Inhibitoren oder NS5A-Inhibitoren) ist nicht nachgewiesen.“  
„Unter NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren ist mit einer Kreuzresistenz jeweils nach Klasse zu rechnen.“

---

<sup>3</sup> Mittlerweile werden die mit einer Resistenz assoziierten Virusmutanten primär als „Resistenz-assoziierte Substitution (RAS)“ bezeichnet; zur Wahrung der Konsistenz mit den Referenzen wird im Dossier weiterhin der Begriff „Resistenz-assoziierte Varianten (RAV)“ gewählt.

Vor diesem Hintergrund können die vom G-BA für die HCV-GT 1, 4, 5 und 6 festgelegten zVT LDV/SOF, respektive OBV/PTV/r±DSV aufgrund der fehlenden Zulassung für die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten nicht berücksichtigt werden.

Für die HCV-GT 2 und 3 (Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose) hat der G-BA jeweils die Kombinationen SOF+RBV und SOF/VEL als zVT festgelegt.

Zwar scheint die Kombination SOF+RBV für die Behandlung von NS5A-vorbehandelten Patienten zunächst zumindest theoretisch möglich:

- SOF (Sovaldi®) [11]:

„Sofosbuvir zeigte bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitoren, NS3-Proteaseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität.“

Allerdings hat sich die Kombinationstherapie aus SOF+RBV im Vergleich zu Regimen mit zwei DAA bereits bei therapienaiven Patienten als unzureichend wirksam erwiesen [12, 13], insofern ist nicht davon auszugehen, dass diese Kombination bei den deutlich schwieriger zu behandelnden NS5A-vorbehandelten Patienten eingesetzt werden kann. Zudem wäre für SOF+RBV für diese Population eine gesonderte Dosierungsempfehlung hinsichtlich der Therapiedauer (siehe SOF/VEL) zu erwarten, respektive notwendig – diese liegt jedoch nicht vor, weshalb davon auszugehen ist, dass die Kombination SOF+RBV für die NS5A-erfahrenen Patienten nicht zugelassen ist.

Im Gegensatz zu SOF+RBV ist SOF/VEL für bestimmte NS5A-erfahrene Patienten explizit zugelassen, dies allerdings nur in Kombination mit RBV und einer Therapiedauer von 24 Wochen [6]:

- „Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte: Die Anwendung von Epclusa+Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).“

Vor diesem Hintergrund können die vom G-BA für die HCV-GT 2 und 3 festgelegten zVT SOF+RBV, respektive SOF/VEL<sup>4</sup> für die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten nicht berücksichtigt werden.

### **Wahl der zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten**

Für die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose wird unabhängig vom HCV-GT folgende zVT herangezogen:

- SOF/VEL+RBV für 24 Wochen

---

<sup>4</sup> Festgelegt wurde SOF/VEL, nicht SOF/VEL+RBV

Theoretisch müsste man für die Patienten mit niedrigem Risiko für klinische Progression als zVT Best Supportive Care (BSC; bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität) festlegen, da SOF/VEL+RBV für diese Population nicht zugelassen ist – da die Populationen aber nicht klar voneinander abgrenzbar sind, wird der antiviralen Therapie der Vorzug gegeben.

Die Wahl der zVT SOF/VEL+RBV wird im Folgenden ausführlich begründet.

### Begründung der Wahl der zVT bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten

Folgende in Tabelle 3-3 aufgeführten Substanzen, respektive Substanzkombinationen sind grundsätzlich für die Behandlung der CHC zugelassen; entsprechend der Maßgabe des G-BA werden IFN-haltige Behandlungen aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit und des ungünstigen Verträglichkeitsprofils hier nicht berücksichtigt [14].

Tabelle 3-3: Für die Behandlung der CHC zugelassene Substanzen/Substanzkombinationen

Substanzklasse	Substanz (Warenname <sup>®</sup> )
NS3/4A-Protease-Inhibitoren	SIM (Olysio <sup>®</sup> ) <sup>a</sup>
NS5A-Inhibitoren	DCV (Daklinza <sup>®</sup> ) <sup>a</sup>
Nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren	SOF (Sovaldi <sup>®</sup> )
Nicht-nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren	DSV (Exviera <sup>®</sup> ) <sup>b</sup>
NS5A-Inhibitor/nukleos(t)idischer NS5B-Polymerase-Inhibitor	LDV/SOF (Harvoni <sup>®</sup> ) SOF/VEL (Epclusa <sup>®</sup> )
NS5A-Inhibitor/NS3/4A-Protease-Inhibitor	OBV/PTV/r (Viekirax <sup>®</sup> ) EBR/GZR (Zepatier <sup>®</sup> )
Quellen: [4, 6, 9-11, 15-17] a: Nur zugelassen in Kombination mit SOF±RBV b: Nur zugelassen in Kombination mit OBV/PTV/r±RBV /r: Geboostert mit Ritonavir; CHC: Chronische Hepatitis C; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir	

1. Entsprechend des 1. Kriteriums zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO muss diese grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

In Tabelle 3-4 ist der Zulassungsstatus aller für die CHC zugelassenen DAA im Hinblick auf die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten dargestellt.

Tabelle 3-4: Zulassungsstatus DAA bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten

Substanz (Warenname <sup>®</sup> )	Zulassung	Zulassung bei NS5A-erfahrenen Patienten
DCV (Daklinza <sup>®</sup> ) [15]	„Daklinza wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1, 3 und 4; DCV ist nur in Kombination mit SOF±RBV zugelassen	„Erneute Behandlung mit Daclatasvir: Die Wirksamkeit von Daklinza als Bestandteil eines Wiederbehandlungsregimes bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber einem NS5A-Inhibitor wurde nicht nachgewiesen.“
DSV (Exviera <sup>®</sup> ) [9]	„Exviera wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1; DSV ist nur in Kombination mit OBV/PTV/r zugelassen	„Unter NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren und nicht nukleosidischen NS5B-Inhibitoren ist mit einer Kreuzresistenz jeweils nach Klasse zu rechnen. Die Auswirkungen einer vorherigen Behandlung mit Dasabuvir, Ombitasvir oder Paritaprevir auf die Wirksamkeit anderer NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren oder NS5B-Inhibitoren wurden nicht untersucht.“
EBR/GZR (Zepatier <sup>®</sup> ) [17]	„ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1 und 4	„Behandlung nach Therapieversagen: Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden.“  „Allgemein können andere Substitutionen in NS5A, die eine Resistenz gegenüber NS5A-Hemmern vermitteln, auch eine Resistenz gegenüber Elbasvir vermitteln. Substitutionen in NS5A, die eine Resistenz gegenüber Elbasvir vermitteln, können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Hemmer herabsetzen.“
LDV/SOF (Harvoni <sup>®</sup> ) [4]	„Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1, 2, 3, 4, 5 und 6	„Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden.“

<b>Substanz (Warenname<sup>®</sup>)</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Zulassung bei NS5A-erfahrenen Patienten</b>
OBV/PTV/r (Viekirax <sup>®</sup> ) [10]	„Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1 (nur in Kombination mit DSV) und 4	„Die Wirksamkeit von Viekirax bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Viekirax oder einem Arzneimittel der gleichen Klassen wie Viekirax (NS3/4A-Inhibitoren oder NS5A-Inhibitoren) ist nicht nachgewiesen.“  „Unter NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren ist mit einer Kreuzresistenz jeweils nach Klasse zu rechnen.“
SIM (Olysio <sup>®</sup> ) [16]	„OLYSIO ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst HCV-GT 1 und 4; SIM ist nur in Kombination mit SOF±RBV zugelassen	„In vitro führte die Kombination von Simeprevir mit Interferon, Ribavirin, NS5A- oder NS5B-Inhibitoren zu additiven oder synergistischen Effekten.“  „Zwischen direkt wirkenden antiviralen Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen sind keine Kreuzresistenzen zu erwarten. Die untersuchten Simeprevir-resistenten Varianten blieben gegen repräsentative nukleosidale und nicht-nukleosidale HCV-Polymerase-Inhibitoren und NS5A-Inhibitoren empfindlich.“
SOF (Sovaldi <sup>®</sup> ) [11]	„Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst alle HCV-GT	„Sofosbuvir zeigte bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere direkt wirkende antivirale Mittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie nichtnukleosidischen NS5B-Inhibitoren, NS3-Proteaseinhibitoren und NS5A-Inhibitoren assoziiert sind, uneingeschränkte Aktivität.“
SOF/VEL (Epclusa <sup>®</sup> ) [6]	„Epclusa wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Virusinfektion (HCV) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).“  Die Zulassung gemäß 4.2. umfasst alle HCV-GT	„Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte: Die Anwendung von Epclusa+Ribavirin für 24 Wochen kann erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).“  „Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der Invitro-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die

Substanz (Warenname <sup>®</sup> )	Zulassung	Zulassung bei NS5A-erfahrenen Patienten
		Behandlung mit Epclusa+RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.“
/r: Geboostert mit Ritonavir; CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RAV: Resistenz-assoziierte Varianten; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

Neben der bereits beschriebenen pangenotypisch wirksamen Behandlungsoption SOF/VEL (in der hier relevanten Population zugelassen in Kombination mit RBV für 24 Wochen) scheint somit nur die Kombination Simeprevir (SIM)+SOF±RBV grundsätzlich möglich, dies zulassungsgemäß nur für HCV-GT 1 und 4. Allerdings liegen für die Kombination SIM+SOF±RBV keine spezifischen Dosierungsempfehlungen für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten vor, insofern ist das Vorliegen einer Zulassung für diese Patientenpopulation unklar.

2. Entsprechend des 2. Kriteriums zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO muss, sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Frage kommt, diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Nicht zutreffend.

3. Entsprechend des 3. Kriteriums zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO sollen bevorzugt Arzneimittel-Anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlung herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt ist.

Für alle in Tabelle 3-3 verfügbaren DAA zur Behandlung der CHC liegen Nutzenbewertungen vor, darunter auch zu SOF/VEL [12, 14] und SIM [12, 18-26]; die Population der NS5A-vorbehandelten Patienten wurde allerdings noch nicht bewertet.

4. Entsprechend des 4. Kriteriums zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis definiert sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz.

Die Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) von SOF/VEL+RBV für 24 Wochen erfolgte nicht aufgrund von klinischen Daten, sondern aufgrund der in vitro-

Pharmakologie von VEL sowie der Ergebnisse der Behandlung mit SOF/VEL bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn aus den ASTRAL-Studien:

„Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir unterstützen. Da NS5A Resistenz assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der Invitro-Pharmakologie von Velpatasvir sowie den Ergebnissen der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit Epclusa+RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen“ [6].

Entsprechend liegt derzeit noch keine klinische Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zu der Behandlung von DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten mit SOF/VEL+RBV vor (siehe Modul 4A Abschnitt 4.3.2.3.1). Die Kombination aus SOF/VEL+RBV für 24 Wochen wird sowohl in den deutschen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) als auch in den europäischen Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) für Patienten mit HCV-GT 2, 3, 5 und 6 nach Versagen einer Therapie mit NS5A-Inhibitoren empfohlen [3, 27]. Zum klinischen Einsatz in der hier relevanten Population der NS5A-erfahrenen Patienten liegen keine Daten vor, insgesamt wird SOF/VEL im deutschen Versorgungskontext breit eingesetzt.

Die für SIM trotz unklarer Zulassungssituation der guten Ordnung und Form halber durchgeführte Recherche nach randomisierten, kontrollierten Studien bei NS5A-vorbehandelten Patienten ergab zudem keine Evidenz [28]. Die Leitlinien-Empfehlungen für Patienten mit HCV-GT 1 und 4 nach Versagen einer Therapie mit NS5A-Inhibitoren umfassen sowohl SOF+SIM±RBV über 12 oder 24 Wochen als auch verschiedene Sofosbuvir-basierte, experimentelle und nicht zugelassene Optionen [3]. Anders als in einigen anderen europäischen Ländern steht SIM in Deutschland zwar noch zur Verfügung, wird im klinischen Alltag jedoch im Grunde nicht eingesetzt [29].

Zusammenfassend ist SOF/VEL+RBV für 24 Wochen somit die antiviral wirksame Therapieoption, die nach den Kriterien der Verfahrensordnung gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 herangezogen werden kann. Zwar liegt zu dieser Kombination noch keine klinische Evidenz vor, dennoch ist SOF/VEL+RBV die einzige explizit für diese Patientenpopulation zugelassene Behandlungsoption. Die Zulassung ist formal beschränkt auf Patienten „bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen“, allerdings ist diese Population klinisch nicht klar definiert und somit nicht eindeutig

abgrenzbar. Somit wird für die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose unabhängig vom HCV-GT von SOF/VEL+RBV für 24 Wochen als zVT ausgegangen. Auf die Unterscheidung nach HCV-GT kann verzichtet werden, da sowohl das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) SOF/VEL/VOX als auch die zVT SOF/VEL+RBV pangentypisch zugelassen sind [1, 6]; dies deckt sich mit der aktuellen Diskussion, ob im Zeitalter pangentypischer HCV-Medikamenten eine Unterteilung nach HCV-GT noch sinnvoll und notwendig ist.

### 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.*

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden aktuelle Therapieempfehlungen für Erwachsene berücksichtigt. Zudem wurden Informationen aus Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs [5] und dem Clinical Overview von SOF/VEL/VOX [2] entnommen.

### 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] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi<sup>®</sup> 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gilead Sciences Inc. Section 2.5 – Clinical Overview: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-dose Combination. 5. Dezember 2016.
- [3] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni<sup>®</sup> 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-171. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. 14. März 2017.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa<sup>®</sup> 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Mai 2017.
- [7] Pianko S, Flamm SL, Shiffman ML, Kumar S, Strasser SI, Dore GJ, et al. Sofosbuvir Plus Velpatasvir Combination Therapy for Treatment-Experienced Patients With

- Genotype 1 or 3 Hepatitis C Virus Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015 Dec 01;163(11):809-17.
- [8] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016 Feb;64(2):486-504.
- [9] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand der Information: März 2017.
- [10] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax<sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand der Information: März 2017.
- [11] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [13] 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 Feb;37(2):205-11.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [15] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza<sup>®</sup> 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [16] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Olysio<sup>®</sup> 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [17] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Zepatier<sup>®</sup> 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 2015.
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 2015.
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir. 2017.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse

- über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 2014.
- [25] Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII–Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Telaprevir. März 2012.
- [26] Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII–Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Boceprevir. März 2012.
- [27] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of hepatology. 2017 Jan;66(1):153-94.
- [28] Gilead Sciences GmbH. Recherche zur Evidenz von RCT mit SIM+SOF±RBV bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen HCV-GT 1-6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose. 2017.
- [29] Schwabe U, Paffrath D. Arzneiverordnungs-Report Springer Verlag; 2016.

## 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.*

## **CHC**

Eine virale Hepatitis ist eine durch Viren verursachte, diffuse Entzündung der Leber; die häufigsten viralen Hepatitiden sind die Hepatitis A, die Hepatitis B und die hier relevante Hepatitis C (HC).

Grundsätzlich unterscheidet man entsprechend des Infektionszeitpunkts, respektive der Erkrankungsdauer, zwischen einer akuten und einer chronischen HC-Infektion: So ist die akute HC definiert als eine Infektion mit HCV, die vor weniger als sechs Monaten erfolgt ist; HC-Infektionen, die seit mehr als sechs Monaten fortbestehen, sind somit definitionsgemäß chronisch [1].

Das Risiko der Entwicklung einer CHC nach Infektion mit HCV ist hoch: Die in der Regel klinisch inapparente akute HC heilt bei rund 20-50% der Patienten spontan aus; dementsprechend geht eine akute HC bei etwa 50-80% der infizierten Patienten in eine CHC über [2]. Eine spontane Viruselimination und Ausheilung nach einer Chronifizierung der Infektion ist sehr selten [3]. Dabei ist unklar, warum die HCV-Infektion in der Mehrzahl der Fälle chronifiziert; diskutiert werden die genetische Variabilität des Virus, die hohe Mutationsrate und Wirtsfaktoren [4].

Entsprechend der hier zugelassenen und damit relevanten Indikation wird im Folgenden ausschließlich die CHC berücksichtigt [1, 5, 6].

## **Erreger**

Bei HCV unterscheidet man aktuell insgesamt sieben verschiedene GT (GT 1-7), die sich weiter in über 60 Subtypen, benannt mit Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge (beispielsweise HCV-GT 1a oder HCV-GT 2b), differenzieren [7]. Der HCV-GT 7 wurde erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert [7] und wird in den aktuellsten Leitlinien noch nicht berücksichtigt [6, 8-10]; vor diesem Hintergrund wird auf die weitere Darstellung und Diskussion des HCV-GT 7 verzichtet.

Aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie, der Transmissionswege und der ethnischen Variabilität ist die Prävalenz der verschiedenen HCV-GT weltweit verschieden (siehe Abbildung 1).

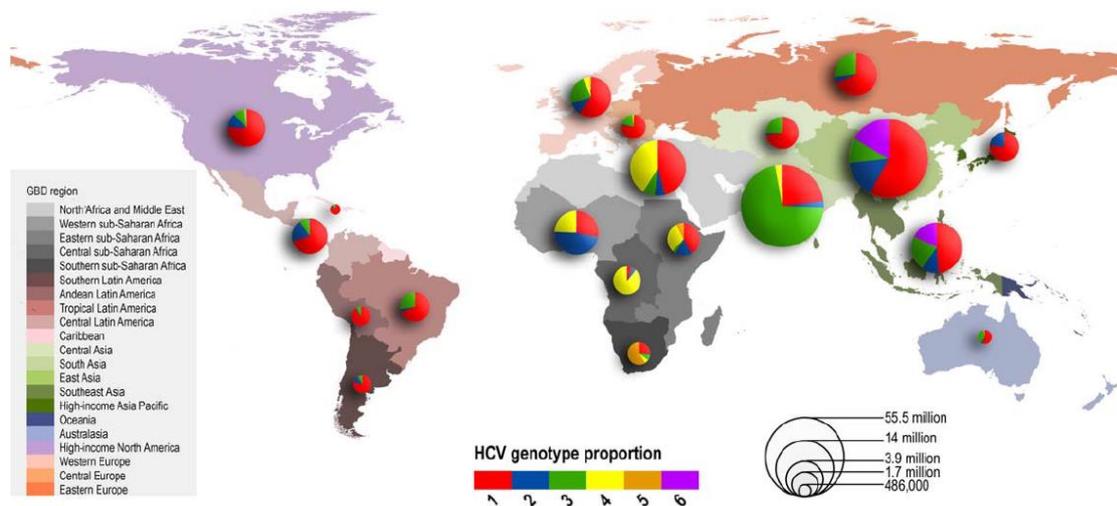


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [11]

Die HCV-GT 1, 2 und 3 sind geografisch relativ breit verteilt, die HCV-GT 4, 5 und 6 hingegen sind eher regional begrenzt.

Der vorwiegend in Amerika, Europa, Australien und Südost-Asien vorliegende HCV-GT 1 weist mit 46,2% weltweit die höchste Prävalenz auf, während der geografisch ähnlich verteilte, zweithäufigste HCV-GT 3 bei etwa 30,1% der Infizierten auftritt. Die HCV-GT 2 (primär Südostasien) und 4 (primär Nordafrika/Mittlerer Osten) weisen mit einer Prävalenz von 9,1%, respektive 8,3%, eine relativ ähnliche Häufigkeit auf; HCV-GT 6 kommt primär in Südostasien und insgesamt bei etwa 5,4% der HCV-Infizierten vor. Der vorwiegend in Subsahara-Afrika auftretende HCV-GT 5 ist mit einer Prävalenz von weniger als 1% der seltenste HCV-GT [11].

In Deutschland haben die HCV-GT 1 und 3 mit 67,8% und 23,2% bei Erwachsenen die höchste Prävalenz, gefolgt von HCV-GT 2 mit 5,2% und HCV-GT 4 mit 3,7% [12]. Die HCV-GT 5 und 6 kommen nur bei 0,1% der HCV-Infizierten vor [13].

### Infektionsweg

Eine HC wird durch HCV verursacht; HCV gehört entsprechend seiner Genom-Sequenz, der Anordnung der Proteine sowie seiner Eigenschaften bei der Replikation zur Familie der Flaviviridae [14, 15]. Der einzige natürliche Wirt für das HCV ist der Mensch.

1. Der primäre Infektionsweg für eine HCV-Infektion bei Erwachsenen ist die parenterale Übertragung, bei der die Transmission von HCV durch Kontakt zu kontaminiertem Blut erfolgt. War noch vor 1992 in den Industrieländern eine Ansteckung durch nicht gescreente und kontaminierte Transfusionen, Blutprodukte oder Organspenden die häufigste Quelle der Infektion, ist heute das sogenannte „needle sharing“ (Teilen von Drogenbesteck) bei intravenösem Drogengebrauch der primäre Infektionsweg [2]: Weltweit sind bei bis zu 70% aller Personen mit einem intravenösen Drogengebrauch HCV-Antikörper nachweisbar [8]. Ähnliche Zahlen zeigt eine in acht deutschen Städten mit 2.077 intravenös Drogengebrauchern durchgeführte deutsche Studie, mit einer HCV-Prävalenz von 42-75% [16]. Eine sexuelle Übertragung ist grundsätzlich möglich, allerdings scheint das Übertragungsrisiko generell eher gering und nur in bestimmten Konstellationen von Bedeutung zu sein. So steigt die Gefahr der Ansteckung durch sexuellen Kontakt erheblich, wenn Kofaktoren wie die Anwendung bewusstseinsverändernder Substanzen, aggressive Sexualpraktiken, häufiger ungeschützter Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern respektive sexuell übertragbare Erkrankungen in der Krankengeschichte und/oder eine Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) vorliegen [8, 17]. Eine Ansteckung durch andere Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma ist unwahrscheinlich.
2. Der wesentliche Übertragungsweg bei Kindern und Adoleszenten ist die vertikale Übertragung. Bei der vertikalen Übertragung wird das HCV in utero oder peripartal von der Mutter auf das Kind übertragen; dabei steigt das Risiko einer Übertragung auf das Kind mit der Höhe der Viruslast der Mutter. In Abhängigkeit von Methodik und untersuchter Population variieren die Daten zur Häufigkeit einer vertikalen Infektion; das durchschnittliche Risiko wird auf 2-5%, bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf bis zu 25% geschätzt. Derzeit gibt es keine wirksame Präventionsmaßnahme, um eine prä- oder perinatale Mutter-Kind-Übertragung von HCV zu vermeiden [8, 18-21]; ein Kaiserschnitt reduziert das Transmissionsrisiko nachweislich nicht. Die Übertragung auf das Kind durch Muttermilch ist sehr umstritten; solange die Haut der mütterlichen Brust intakt ist, wird vom Stillen derzeit nicht abgeraten, da der Nutzen größer scheint als das Infektionsrisiko [1, 20].

## Diagnose

Die initiale Diagnose einer HCV-Infektion wird anhand von virologisch-serologischen Tests gestellt, mit denen mittels sogenannter Immunoassays Anti-HCV-Antikörper und bestätigend HCV-Ribonukleinsäure (RNA) im Blut nachgewiesen werden. Nach Vorliegen eines positiven Testergebnisses müssen zudem noch HCV-GT und Viruslast bestimmt werden, da beide Faktoren die therapeutische Entscheidung mit determinieren [1].

Gemäß der Leitlinie der DGVS<sup>5</sup> sollte eine HCV-Diagnostik erfolgen bei:

1. Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis beziehungsweise einer chronischen Lebererkrankung unklarer Genese,
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern,
4. Hämodialyse-Patienten,
5. aktiven und ehemaligen intravenös Drogenkonsumierenden,
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten,
7. HIV- und/oder Hepatitis B-Virus (HBV)-Infizierten,
8. Haushaltsangehörigen beziehungsweise Sexualpartnern HCV-Infizierter,
9. Kindern HCV-positiver Mütter,
10. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate,
11. medizinischem Personal sowie Blut-, Organ- und Gewebespendern.

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht [1].

### **Pathogenese und Klinik**

Die CHC ist eine durch HCV verursachte progressive entzündliche Erkrankung der Leber, die zu der Degeneration und Nekrose von Hepatozyten, dem fibrotischen Umbau (Vernarbung) des Lebergewebes und damit zu einer zunehmenden Einschränkung der Organfunktion bis hin zur hepatischen Dekompensation führt. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, und bis zu 5% der Patienten entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) [22].

Die Pathogenese von Fibrose über Zirrhose bis hin zum HCC ist komplex und noch nicht abschließend geklärt. Grundsätzlich ist HCV selbst nicht zytopathisch – die Veränderungen der Leber resultieren aus unspezifischen, lokalen Immunantworten, in die multiple zelluläre und molekulare Faktoren involviert sind. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Fibrose spielen die normalerweise ruhenden Ito-Zellen (hepatische Sternzellen), die unter anderem der Vitamin A- und der Fettspeicherung dienen. Nach der durch Entzündungsprozesse ausgelösten Aktivierung und Differenzierung zu Myofibroblasten produzieren die Ito-Zellen exzessives Kollagen und aktivieren eine Reihe weiterer hepatischer Zellen und Wachstumsfaktoren [23]. Auch aktivierte Kupffer-Zellen stimulieren die Aktivierung der hepatischen Sternzellen und führen zur Zerstörung von Hepatozyten; letztere

---

<sup>5</sup> Die Leitlinie Sarrazin et al., auf die hier Bezug genommen wird, ist abgelaufen und wird derzeit überarbeitet; aktualisiert wurde bis anhin lediglich der Therapieteil (Stand: Dezember 2016). Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass es in den hier zitierten Abschnitten zur Diagnostik umfassende Änderungen geben wird.

werden auch durch die entzündungsbedingt kontinuierlich entstehenden Sauerstoffradikale auf metabolischer und genetischer Ebene geschädigt. Wiederholte Regenerations- und Apoptose-Zyklen der Hepatozyten tragen weiter zur Pathogenese der Zirrhose bei [24]. Schlussendlich sind verschiedene endogene und exogene Trigger für die pathologischen Veränderungen der Leber bei der HCV-Infektion verantwortlich; die Pathogenese ist multifaktoriell [22, 23].

Trotz der graduellen histologischen Veränderungen des Leberparenchyms ist eine chronische HCV-Infektion in der Regel über einen langen Zeitraum klinisch inapparent. Die schlussendlich auftretende klinische Symptomatik ist das Ergebnis der Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung, respektive der Zirrhose, wobei sich auch in den früheren Stadien bereits klinische Symptome zeigen können.

Liegt noch keine Zirrhose vor, können milde und eher unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie diffuse Oberbauschmerzen und Gewichtsverlust auftreten; das häufigste Symptom ist Fatigue. Die Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel sind dabei individuell extrem unterschiedlich: Während die meisten Patienten normale oder nur leicht erhöhte Leberwerte aufweisen, sind die ALT-Spiegel bei 25% der Patienten deutlich erhöht (2-5 x Obergrenze des Normbereichs [ULN], selten bis zu 10 x ULN). Die Korrelation zwischen ALT-Spiegeln und Histologie ist nur gering ausgeprägt [4].

Komplikationen treten fast ausschließlich bei Patienten mit Zirrhose auf. Die Diagnosestellung einer Zirrhose ist insofern schwierig, als dass die meisten zirrhotischen Patienten bis zur hepatischen Dekompensation klinisch asymptomatisch sind. Grundsätzlich können neben Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie, Hyperalbuminämie und Thrombozytopenie, klinische Symptome wie Aszites, Spinnennävi, Caput Medusae, Hodenatrophie oder Gynäkomastie auftreten, desgleichen die sogenannten Leberhautzeichen (glatte Lackzunge, Lacklippen, Erytheme an Hand- und Fußsohlen, Gefäßzeichnung am Oberkörper, sowie Juckreiz) [25, 26]. Die nur bei zirrhotischen Patienten vorkommende hepatische Dekompensation (Risiko: 5%/Jahr; 5-Jahres-Überleben ca. 50%) zeichnet sich durch unterschiedliche Symptome aus, besonders häufig sind Aszites, Varizenblutungen, Enzephalopathie und Ikterus [27, 28]. Neben der leberassoziierten Mortalität ist bei zirrhotischen Patienten auch die nicht-leberassoziierte Mortalität erhöht [29].

Bei rund 30-40% der Patienten mit einer CHC kommt es zudem zu extrahepatischen Manifestationen: Typische Beispiele sind Kryoglobulinämie, verschiedene Autoimmun- oder Hauterkrankungen (Porphyria cutanea tarda, Lichen planus), Nierenerkrankungen wie die membranoproliferative Glomerulonephritis und Diabetes mellitus. Kryoglobuline spielen in der Pathogenese der extrahepatischen Manifestationen eine besondere Rolle; ein direkter HCV-Lymphotropismus wird diskutiert, ist jedoch umstritten. Die pathogenetischen Mechanismen der meisten extrahepatischen Manifestationen sind jedoch unklar [30].

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

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

Für die Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading) und des Fibrorestadiums (Staging) nach einer Leberbiopsie existieren verschiedene Scoring-Systeme [31]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. [32], Batts und Ludwig [33], Ishak et al. [34] sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) [35]. Die am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR- und der Ishak-Score.

### **Therapieziel**

Das Ziel der Therapie der CHC ist die mit einer Heilung gleichzusetzende Elimination des Virus und damit konsekutiv die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [1]: Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, die Lebensqualität verbessert, das Infektionsrisiko aufgehoben und das Risiko eines HCC, das die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation darstellt, vermindert werden [1].

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers sind DAA-naive sowie DAA-erfahrene (NS5A-naive/NS5A-erfahrene) erwachsene Patienten mit HCV-Infektion unabhängig vom GT (ohne und mit kompensierter Zirrhose). Aufgrund der Tatsache, dass eine nicht direkt antiviral wirksame, immunmodulatorische Therapie mit (pegyliertem [PEG]-)IFN±RBV keinen Einfluss auf eine DAA-haltige Folgetherapie hat, umfasst die Population der DAA-naiven Patienten in klinischen Studien in der Regel sowohl therapienaive Patienten als auch Patienten, die ausschließlich mit PEG-IFN±RBV vorbehandelt sind. Dieses Vorgehen deckt sich mit den Leitlinien-Empfehlungen zur DAA-Therapie, in denen IFN-vorbehandelte Patienten mit therapienaiven Patienten gleichgestellt werden [6, 10].

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat im Mai 2016 die „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2030 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend“ veröffentlicht [36]. Ziel dieses

Aktionsplans ist die nachhaltige Eindämmung der benannten Infektionen und die Minimierung individueller und gesellschaftlicher Auswirkungen; konkret die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung, indem schwere gesundheitliche Folgeerkrankungen wie Leberzirrhosen oder Krebs verhindert werden. Um eine nachhaltige Eindämmung der CHC zu erreichen, ist damit grundsätzlich die Verfügbarkeit adäquater therapeutischer Optionen für jeden Patienten notwendig, dies unabhängig von HCV-GT, Zirrhosestatus, dem Vorliegen Resistenz-assoziiierter Virusvarianten und Vorbehandlung.

### **Therapeutischer Bedarf**

Die Einführung des NS5B-Polymerase-Inhibitors SOF stellte den therapeutischen Durchbruch in der Therapie respektive Heilung der CHC dar. Mit der Verfügbarkeit einer Reihe weiterer, teilweise fixkombinierter DAA aus verschiedenen Substanzklassen (siehe Tabelle 3-5) ist heute im Grunde jeder therapie-, respektive DAA-naive Patient unabhängig vom HCV-GT, Zirrhosestatus und Primärresistenzen heilbar – dies mit einer IFN- und weitgehend RBV-freien, sehr gut verträglichen und darüber hinaus in den meisten Fällen nur 12 Wochen, zum Teil sogar nur 8 Wochen andauernden Therapie.

Auch Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter der mittlerweile obsoleten früheren Standardtherapie PEG-IFN+RBV sowie der ebenfalls obsoleten Protease-Inhibitor-basierten Triple-Therapie (Boceprevir [BOC], Telaprevir [TVR] oder SIM in Kombination mit PEG-IFN+RBV) können mit DAA erfolgreich behandelt werden. Entsprechend adressiert die DGVS in ihren Empfehlungen zur Ersttherapie sowohl die therapienaiven Patienten als auch die Patienten nach Versagen von PEG-IFN+RBV oder Triple-Therapie, und konstatiert in der aktuellen Leitlinie zur DAA-Therapie wie folgt: „Als DAA-Therapie wird eine Behandlung mit einem Interferon-freien Therapieregime betrachtet. Die Empfehlungen für die DAA-Ersttherapie gelten daher für alle Patienten, die bislang keine Therapie erhalten haben (therapie-naiv / TN), auf eine Behandlung mit (PEG)-Interferon-alfa mit und ohne Ribavirin nicht angesprochen haben (therapie-erfahren / TE) sowie Patienten, die mit einer Triple-Therapie (Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-Interferon und Ribavirin) vorbehandelt wurden“ [6]. Auch die EASL gibt identische Empfehlungen für therapienaive Patienten und Patienten nach PEG-IFN+RBV-Versagen; für Patienten nach Versagen einer Triple-Therapie (NS3/4A-Protease-Inhibitor+PEG-IFN+RBV) empfiehlt die EASL die Kombination aus SOF+NS5A-Inhibitor+RBV [10].

Allerdings gibt es hinsichtlich des therapeutischen Bedarfs nach wie vor deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen HCV-GT: Während für die HCV-GT 1 und 4 mittlerweile eine Vielzahl von Regimen zur Verfügung steht, sind die therapeutischen Optionen bei den HCV-GT 2, 3, 5 und 6 nach wie vor limitiert, insbesondere Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion und kompensierter Zirrhose gelten bisher noch als relativ schwer zu therapieren. Ungeachtet der verschiedenen verfügbaren Optionen stellt damit auch jede neue Behandlungsalternative für DAA-naive Patienten eine weitere Möglichkeit der Therapieoptimierung und damit eine relevante Erweiterung des therapeutischen Armamentariums dar – dies gilt insbesondere für neue Therapieregime mit pangenotypischer Wirksamkeit.

Tabelle 3-5: Übersicht über die aktuell verfügbaren DAA<sup>6</sup>

Substanzklasse	Substanz (Warenname <sup>®</sup> ) – <b>Wirkspektrum</b>	
NS3/4A-Protease-Inhibitoren	SIM (Olysio <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> – HCV-GT 1 und 4	
NS5A-Inhibitoren	<b>DCV</b> (Daklinza <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> – HCV-GT 1, 3 und 4	
Nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren	SOF (Sovaldi <sup>®</sup> ) – pangentypisch	
Nicht-nukleos(t)idische NS5B-Polymerase-Inhibitoren	DSV (Exviera <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> – HCV-GT 1	
NS5A-Inhibitor/nukleos(t)idischer NS5B-Polymerase-Inhibitor	<b>LDV/SOF</b> (Harvoni <sup>®</sup> ) – HCV-GT 1, 3, 4, 5 und 6	<b>SOF/VEL</b> (Epclusa <sup>®</sup> ) – pangentypisch
NS5A-Inhibitor/NS3/4A-Protease-Inhibitor	<b>OBV/PTV/r</b> (Viekirax <sup>®</sup> ) – HCV-GT 1 und 4	<b>EBR/GZR</b> (Zepatier <sup>®</sup> ) – HCV-GT 1 und 4
Quellen: [37-44] NS5A-Inhibitoren sind in der vorliegenden Tabelle fett markiert. a: Nur zugelassen in Kombination mit SOF±RBV b: Nur zugelassen in Kombination mit OBV/PTV/r±RBV /r: Geboostert mit Ritonavir; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SIM: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir		

Nach wie vor problematisch ist hingegen die Re-Therapie bei bestimmten DAA-vorbehandelten Patienten: Wenn auch DAA-Therapien hochwirksam sind und bei SVR-Raten von durchschnittlich um die 95% virologisches Versagen unter DAA generell selten ist – so kam es in klinischen Phase-III-Studien durchschnittlich lediglich bei 5 bis 7% der Patienten zum Versagen einer IFN-freien, DAA-basierten Therapie (SIM, DCV, OBV/PTV/r, LDV/SOF) [45] – kann die Wirksamkeit von DAA aufgrund von unter Therapie selektierten RAV des HCV beeinträchtigt sein [6]. RAV können nach Therapieversagen bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden [46-51], wobei die Dauer der Nachweisbarkeit je nach Substanzklasse variiert: Resistenzen gegen den nukleotidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF weisen eine kurze Halbwertszeit auf und sind zudem aufgrund der erheblich beeinträchtigten Fitness der Virusmutanten generell sehr selten [42, 51]; Resistenzen gegen den nicht-nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor DSV sind in 50% der Fälle nach einem Jahr noch nachweisbar. Während die Nachweisbarkeit von Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren von wenigen Monaten bis zu einem Jahr reicht, persistieren die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV zumeist über Jahre [51].

<sup>6</sup> Die Erstgenerations-Protease-Inhibitoren BOC (Victrelis<sup>®</sup>) und TVR (Incivo<sup>®</sup>) werden hier nicht mehr berücksichtigt, da mittlerweile klinisch obsolet und nicht mehr verfügbar [6].

Die klinische Evidenz zur Wiederbehandlung bei DAA-Versagen ist begrenzt, respektive nicht vorhanden; entsprechend konstatiert die DGVS in ihren aktuellen Therapieempfehlungen: „Für Patienten mit einem virologischen Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie liegt bisher keine in Studien evaluierte Standardtherapie vor“ und beschreibt, dass „für die Therapie von Patienten mit einem Versagen auf eine IFN-freie DAA-Kombinationstherapie derzeit noch keine Empfehlungen auf der Grundlage von kontrollierten Studien gegeben werden können.“ Eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieprogramms ohne Beachtung von viralen Resistenzen ist gemäß DGVS nicht zu empfehlen [6]. Dies belegt eine Re-Therapie-Studie mit LDV/SOF: So führte eine Re-Therapie mit LDV/SOF für 24 Wochen bei Patienten nach Versagen einer 8- oder 12-wöchigen LDV/SOF-haltigen Therapie zu einer SVR12 von lediglich 71%, und das Vorliegen von NS5A-RAV zu Baseline war mit virologischem Versagen assoziiert [52]. Die Leitlinie der EASL ist hinsichtlich der substanzgleichen Re-Therapie nahezu identisch: „In the current state of knowledge, no specific algorithms can be derived from these observations to guide retreatment decisions. Thus, retreatment must be guided either by the knowledge of which drugs were administered in previous treatment courses if no resistance test is available or, if resistance testing is performed, by probabilities of response according to the resistance profile observed and the treating team’s experience“ [10].

Vor diesem Hintergrund empfiehlt die DGVS auf Basis von Pilotstudien und virologischen Grundsätzen bei dringender Indikation (beispielsweise bei Patienten mit Leberzirrhose oder schwerer extrahepatischer Manifestation) möglichst auf Grundlage einer Resistenzanalyse generell das folgende Vorgehen [6]:

- Behandlung mit mindestens zwei DAA und gegebenenfalls zusätzlich RBV
- Wechsel beziehungsweise Hinzunahme von NS3-Protease- beziehungsweise NS5A-Inhibitor im Vergleich zur Vortherapie
- Gegebenenfalls Therapieverlängerung auf 24 Wochen
- Multitarget-Therapie mit PTV/r, OBV und DSV+SOF oder GZR, EBR und SOF insbesondere bei Resistenzen gegenüber NS3-Protease- und NS5A-Inhibitor

Dabei variieren die gemäß DGVS und EASL konkret empfohlenen, jedoch in weiteren Teilen experimentellen, nicht zugelassenen Wiederbehandlungs-Optionen naturgemäß je nach vorherigem Regime:

Nach Versagen einer SOF+RBV-Therapie können bei HCV-GT 1 und 4 alle für die DAA-Ersttherapie empfohlenen Substanzen eingesetzt werden, bei HCV-GT 2 und HCV-GT 3 wird eine Re-Therapie mit SOF+NS5A-Inhibitor (DCV oder VEL)±RBV empfohlen [6]. Nach Versagen einer NS5B-Polymerase-Inhibitor/NS3/4A-Protease-Inhibitor-haltigen Kombination (SOF+SIM) scheint eine Re-Therapie mit einer NS5A-Inhibitor-haltigen Kombination gut wirksam zu sein: So erreichten rund 90% der Patienten unter Re-Therapie mit LDV/SOF±RBV nach Versagen einer SOF+SIM-Therapie eine SVR [53]. Entsprechend lauten auch die Empfehlungen sowohl von Seiten der DGVS als auch von Seiten der EASL

[6, 10]. Dabei ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher weniger problematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit RAV nach wie vor eine große Herausforderung darstellt: Zum einen persistieren die selektierten RAV in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle über Jahre, zum anderen zeigt sich in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz gegen andere NS5A-Inhibitoren; von besonderer klinischer Relevanz ist dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle für die Ersttherapie empfohlenen und initial eingesetzten Standardtherapieregime einen NS5A-Inhibitor enthalten, und daher bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie vorliegt. Daher wird in den deutschen Leitlinien bei Patienten mit HCV-GT 1- oder 4-Infektion nach NS5A-Versagen, sofern keine hochgradigen RAV vorliegen, eine Re-Therapie unter Einschluss eines NS3-Protease-Inhibitors empfohlen [6]; hierzu zeigen Daten aus kleinen Kohorten SVR-Raten unter Re-Therapie mit SIM+SOF±RBV zwischen 87 und 100% [54], ebenfalls möglich scheint eine Re-Therapie mit OBV/PTV/r+DSV+RBV [6]. In den EASL-Leitlinien werden für HCV-GT 1 und 4 die experimentellen SOF-basierten Kombinationen SOF+OBV/PTV/r+DSV+RBV, respektive SOF+OBV/PTV/r+RBV empfohlen, für beide HCV-GT können empfehlungsgemäß zudem die Multitarget-Kombinationen SOF+EBR/GZR+RBV oder SOF+DCV+SIM+RBV eingesetzt werden [10]. Bei Patienten mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion hingegen, für die kein gut antiviral wirksamer NS3-Protease-Inhibitor zur Verfügung steht, wird sowohl in der DGVS- als auch in der EASL-Leitlinie ausschließlich die auf Basis von reinen in vitro-Daten zugelassene Kombination SOF/VEL+RBV über 24 Wochen empfohlen [6, 10]; die EASL empfiehlt diese Kombination auch für die HCV-GT 5 und 6 [10].

Zusammengefasst sind heute im Grunde alle therapie-, respektive DAA-naiven Patienten (einschließlich Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter [PEG]-IFN±RBV) sowie Patienten bei denen die Triple-Therapie versagt hat, unabhängig von HCV-GT, Zirrhosestatus, Resistenzen heilbar – dies mit einer IFN- und weitgehend RBV-freien, sehr gut verträglichen und darüber hinaus in den meisten Fällen nur 12 Wochen, teilweise nur 8 Wochen andauernden Therapie. Für die aufgrund von RAV limitierte Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie hingegen gibt es nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert; dies gilt insbesondere für Patienten nach Versagen einer Therapie mit NS5A-Inhibitoren mit Vorliegen von RAV. Darüber hinaus sind viele der empfohlenen Optionen nicht für die Re-Therapie der jeweiligen Population zugelassen, auch dies zeigt deutlich den großen therapeutischen Bedarf hinsichtlich gut untersuchter und zugelassener Therapiealternativen in dieser Population.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Die Problematik bei der Behandlung von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie, und hier insbesondere nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie, wurde umfassend beschrieben, entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf in dieser Patientenpopulation.

Die DGVS beschreibt in ihrer aktuellen Therapie-Leitlinie, dass für Patienten mit einem virologischen Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie bisher keine in Studien evaluierte

Standardtherapie vorliegt, und für die Re-Therapie derzeit verschiedene Multitarget-Ansätze mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht werden: „Bei einer Bestätigung der Ergebnisse in größeren Studien könnte die zukünftige Re-Therapie bei Versagen auf eine DAA-Ersttherapie aus einer multi-target-DAA-Therapie bestehen“ [6] – SOF/VEL/VOX gehört zu diesen Multitarget-Ansätzen:

- Insbesondere für SOF ist nicht nur das gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil belegt, sondern auch, dass sich unter Therapie mit SOF kaum RAV entwickeln und diese zudem eine sehr kurze Halbwertszeit haben [55, 56]. Aufgrund der hohen Resistenzbarriere und des pangenotypischen Wirkspektrums wird SOF als Sockeltherapie zur Behandlung der CHC eingesetzt und ist damit das Fundament („Backbone“) der meisten der bisher zugelassenen DAA-Kombinationstherapien [6, 56-58]. In der Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie sollte SOF empfehlungsgemäß nahezu ausnahmslos enthalten sein.
- VEL ist der erste pangenotypisch wirksame NS5A-Inhibitor, der sich neben der sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit insbesondere durch seine im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren höhere antivirale Aktivität bei Vorliegen von RAV auszeichnet [6, 59]. Aufgrund der In-vitro-Pharmakologie von VEL sowie der Wirksamkeit von SOF/VEL bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn hat die EMA eine 24-wöchige Therapie mit SOF/VEL+RBV zugelassen für Patienten nach NS5A-Inhibitor-Versagen mit hohem Risiko für klinische Progression, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. VEL steht bereits fixkombiniert mit SOF zur Verfügung [38] und das Therapieregime SOF/VEL wird in der aktuellen DGVS-Leitlinie für jeden HCV-GT und Zirrhosestatus empfohlen [6]. Aufgrund des belegten Zusatznutzens bei HCV-GT 2- und 3-Patienten ohne und mit kompensierter Zirrhose sowie Patienten mit dekomensierter Zirrhose und HCV-GT 4-6 wurde SOF/VEL in diesen Populationen mittlerweile als zVT festgelegt [60, 61].
- Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren NS3/4A-Protease-Inhibitoren SIM, PTV<sup>7</sup> und GZR<sup>8</sup>, die nur für die HCV-GT 1 und 4 zugelassen sind, ist der neue Protease-Inhibitor VOX pangenotypisch wirksam; zudem zeichnet sich VOX durch ein im Vergleich zu anderen NS3/4A-Protease-Inhibitoren verbessertes Resistenzprofil aus [62].

Die einmal täglich einzunehmende Fixkombination SOF/VEL/VOX kombiniert somit drei verschiedene pangenotypisch wirksame DAA (NS5B-Polymerase-, NS5A- und NS3/4A-Protease-Inhibitor) mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie günstigem Resistenzprofil (siehe auch Abschnitt 2.1.2 Modul 2).

Damit ergänzt die pangenotypisch wirksame Substanzkombination SOF/VEL/VOX das therapeutische Armamentarium für DAA-naive Patienten: Dies für 8 Wochen bei Patienten

---

<sup>7</sup> Nur fixkombiniert mit OBV (Viekirax<sup>®</sup>) verfügbar.

<sup>8</sup> Nur fixkombiniert mit EBR (Zepatier<sup>®</sup>) verfügbar.

ohne Zirrhose und 12, gegebenenfalls 8 Wochen<sup>9</sup> bei Patienten mit kompensierter Zirrhose. Für diese Patienten zeigen sich – insbesondere bei der schwierig zu behandelnden Population der HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose – hohe SVR-Raten zwischen 96 und 99%. Für die Population der DAA-erfahrenen Patienten stellt SOF/VEL/VOX eine elementar wichtige neue Behandlungsoption dar: So werden mit SOF/VEL/VOX nicht nur bei den DAA-erfahrenen, NS5A-naiven, sondern vor allem auch in der Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten, für die bis anhin im Grunde keine Therapieoptionen zur Verfügung standen, SVR-Raten bis zu 100% erreicht (siehe Modul 4A) – dies umfasst explizit sogar auch Patienten, die zuvor mit SOF/VEL/VOX über 8 Wochen behandelt wurden, womit auch nach einer initialen SOF/VEL/VOX-Therapie direkt eine entsprechende Salvage-Therapie verfügbar ist.

Zusammengefasst ist SOF/VEL/VOX damit eine neue und wichtige therapeutische Option in der Behandlung der CHC: Für DAA-naive Patienten ergänzt SOF/VEL/VOX als neue pangenotypische Option das bestehende Therapie-Portfolio, und in der Population der DAA-erfahrenen Patienten deckt SOF/VEL/VOX vor allem bei den NS5A-erfahrenen Patienten einen erheblichen therapeutischen Bedarf; dem hat auch die EMA Rechnung getragen und für SOF/VEL/VOX ein beschleunigtes Zulassungsverfahren gewährt [64].

### 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.*

Für die HC besteht in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Labor- und Arztmeldepflicht [65]. Die Meldepflicht gilt für neu diagnostizierte HCV-Infektionen; Fälle, bei denen ein früherer HCV-Labornachweis angegeben ist, werden für die Statistik ausgeschlossen. Dennoch ist die Bestimmung der HC-Inzidenz methodisch schwierig, da es sowohl labordiagnostisch als auch klinisch kaum möglich ist, akute und chronische HCV-Infektionen zu unterscheiden. In etwa 75% und damit der Mehrzahl der Fälle verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch, beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen [1], wodurch sie häufig unbemerkt bleibt oder erst viele Jahre nach dem eigentlichen

---

<sup>9</sup> DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose: 8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom HCV-GT 3 in Erwägung gezogen werden [63]

Infektionszeitpunkt aufgrund der dann vorliegenden Symptomatik diagnostiziert wird [66, 67]. Entsprechend umfasst die Gesamtheit der übermittelten Fälle einen erheblichen Anteil bereits chronischer HC-Fälle gemäß Leitlinien-Definition (länger als sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV [HCV-RNA positiv]). Die übermittelten HC-Erstdiagnosen erlauben somit keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt, da Infektion und Test zeitlich weit auseinander liegen können [65, 66], was zu einer Unterschätzung von Neuinfektionen (nicht alle Neuinfektionen werden entdeckt oder gemeldet; hohe Dunkelziffer) beziehungsweise Überschätzung von Neuinfektionen (auch Erstdiagnosen einer seit langem bestehenden Infektion, die keine Neuinfektion sind, werden als Neuinfektionen gemeldet) führen kann. Bisher basierte die Referenzdefinition beim Robert Koch-Institut (RKI) auf Fallmeldungen mit erstmaligem und alleinigem Labornachweis (bestätigter Antikörpernachweis) einer HCV-Infektion, was nach Einschätzung des RKI zu Meldungen von bereits spontan ausgeheilten beziehungsweise erfolgreich therapierten Infektionen sowie darüber hinaus zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfacherfassungen und damit einer Überschätzung der Neuinfektionen geführt hat. Zum 1. Januar 2015 wurde die Falldefinition geändert und es werden nur noch Fälle mit direktem Erregernachweis (Nukleinsäure-Nachweis oder HCV-Core-Antigennachweis), also einer aktiven HCV-Infektion, an das RKI übermittelt. Aufgrund der über die letzten Jahre deutlich verbesserten Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass die Diagnostik in den meisten Fällen vollständig bis zum direkten Erregernachweis durchgeführt und somit alle Fälle erfasst werden. Derzeit bieten die an das RKI übermittelten HC-Erstdiagnosen die bestmögliche Einschätzung des aktuellen Infektionsgeschehens, wobei Trendauswertungen auf Basis der bisherigen und aktuellen Fallzahlen aufgrund der neuen Falldefinition nur eingeschränkt möglich sind [65, 66].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung [68, 69]. Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik bei der Bestimmung der Inzidenz der HC-Infektion und den Limitationen bei der Bestimmung der Prävalenz ist es schwer, eine valide Aussage zur Epidemiologie der CHC in Deutschland bei Erwachsenen zu treffen.

### **Prävalenz der HC**

Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Niedrigprävalenz-Ländern für HC [65, 70]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [68-74]; das RKI geht in seinem aktuellen Bulletin von einer Prävalenz von 0,3% (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,1–0,5%) aus, betont dabei jedoch, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist [65], weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind: So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [68, 69] Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Risikogruppen wie intravenös Drogengebraucher nicht ausreichend erfasst. Abweichende Ergebnisse zur HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung stammen aus Studien bei spezifischen Risiko- oder Patientengruppen: Bei Patienten in Notfallambulanzen wurden Prävalenzraten von 2,6% [75], bei Konsumenten

intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-Antikörper-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [76] berichtet.

Im Folgenden wird unter Berücksichtigung der Angaben in den Publikationen zur deutschen Allgemeinbevölkerung [68-74] und um eine mögliche Unterschätzung adäquat zu adressieren von einer tatsächlichen HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4% für Deutschland ausgegangen (Bereich von 0,3-0,5%).

### **Prävalenz/Verteilung von HCV-GT**

Daten zur Prävalenz der einzelnen HCV-GT in Deutschland sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Die deutschen Studien von Hüppe et al. 2008 [13] und 2016 [12] werden wegen des großen Stichprobenumfangs (n=10.326 und 1.471) als repräsentativ angesehen und daher für die weiteren Berechnungen in diesem Dossier herangezogen. Die Daten stammen aus einer Online-Datenbank, in der Patientendaten von 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen sowie Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung in Deutschland erfasst werden und aus der Querschnittsstudie CURRENT-C, in der 1.471 CHC-Patienten ohne aktuelle HCV-Behandlung bundesweit in 40 deutschen Hepatitis-Zentren eingeschlossen wurden. Entsprechend der Angaben in den beiden zugrundeliegenden Datensätzen ergibt sich im Mittel die HCV-Genotypverteilung in Deutschland wie folgt: HCV-GT 1: 67,8%; HCV-GT 2: 5,2%; HCV-GT 3: 23,2%; HCV-GT 4: 3,7% [12, 13]. Für die HCV-GT 5 und 6 werden nur die Angaben von jeweils 0,1% aus der Studie von Hüppe et al. 2008 [13] berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese beiden Patientengruppen in der Studie von Hüppe et al. 2016 [12] aufgrund der insgesamt geringeren Patientenzahl nicht repräsentativ vertreten sind. Wie bereits beschrieben, wird der HCV-GT 7 nicht weiter berücksichtigt, da er erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert wurde [7] und weltweit bisher nur sehr wenige Fälle berichtet wurden [11].

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-6 dargestellten Daten der HCV-GT ist HCV-GT 1 in Deutschland am häufigsten (61,7-82,1%), gefolgt von HCV-GT 3 (7,1-28%), HCV-GT 2 (3-6,9%), HCV-GT 4 (3,2-5,3%) sowie HCV-GT 5 und 6 (<5%) [12, 13, 71, 75, 77-79]. Diese Angaben finden sich in der gleichen Größenordnung auch in einer Übersichtsarbeit zur historischen Epidemiologie des HCV in selektierten europäischen Ländern [74].

Tabelle 3-6: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz der HCV-GT	Datenbasis/ Population
Berg et al. 1997 [78]	GT 1: 70% <ul style="list-style-type: none"> <li>• GT 1a: 20%</li> <li>• GT 1b: 80%</li> </ul> GT 2: 4% GT 3: 26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n=397)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: Keine Angabe</li> </ul>

Datenquelle	Prävalenz der HCV-GT	Datenbasis/ Population
Hüppe et al. 2008 [13]	GT 1: 61,7% GT 2: 6,9% GT 3: 28,0% GT 4: 3,2% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unbehandelte Patienten mit CHC (n=10.326)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2003 bis 2006</li> </ul>
Hüppe et al. 2016 [12]	GT 1: 73,8% <ul style="list-style-type: none"> <li>GT 1a: 43%</li> <li>GT 1b: 57%</li> </ul> GT 2: 3,5% GT 3: 18,3% GT 4: 4,2% GT 5: 0,2% GT 6: 0,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapienaive und therapieerfahrene (43,2%) Patienten mit CHC in 40 deutschen Zentren (n=1.471)</li> <li>Untersuchungszeitraum: Juni bis November 2014</li> </ul>
Palitzsch et al. 1999 [71]	GT 1: 82,1% GT 2: 3,6% GT 3: 7,1% GT 4: 3,6% GT 5/6: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-70-Jährige in fünf Bundesländern (n=28)</li> <li>Untersuchungszeitraum 1993 bis 1996</li> </ul>
Ross et al. 2000 [77]	GT 1: 80,5% <ul style="list-style-type: none"> <li>GT 1a: 45%</li> <li>GT 1b: 55%</li> </ul> GT 2: 4,8% GT 3: 13,4% GT 4/5: 1,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 1994 bis 1997</li> </ul>
Schröter et al. 2002 [79]	GT 1: 78% <ul style="list-style-type: none"> <li>GT 1a: 36%</li> <li>GT 1b: 64%</li> </ul> GT 2: 3% GT 3: 15,5% GT 4: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n=747)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2000 bis 2001</li> </ul>
Vermehren et al. 2012 [75]	GT 1: 65,6% GT 2: 5,3% GT 3: 19,1% GT 4: 5,3% Andere: 4,7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten in Notfallambulanzen (n=465)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2008 bis 2009</li> </ul>
CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus		

### Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenzen

Gemäß IfSG sind neudiagnostizierte Fälle einer HCV-Infektion meldepflichtig und werden vom RKI regelmäßig berichtet. Die Daten bilden die Anzahl der Erstdiagnosen ab, erlauben

jedoch keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt, die Prävalenz zu einem bestimmten Zeitpunkt und das Vorliegen einer akuten oder chronischen HC. Entsprechend einer Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI (SurvStat@RKI 2.0, [survstat.rki.de](http://survstat.rki.de)) wurden für das Jahr 2015 insgesamt 4.922 Fälle und für 2016 4.395 Fälle von erstdiagnostizierter HC übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 5,99 und 5,35 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [80]. Der Wert für das Jahr 2016 wird für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.

Männer sind mit einer Inzidenz von 7,26/100.000 Einwohnern mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen (3,46/100.000 Einwohner) [80]. Darüber hinaus gibt es altersabhängige Unterschiede bei den Erstdiagnosen: Die höchsten Raten an Erstdiagnosen finden sich in einem Alter zwischen 25 und 64 Jahren, wobei die Rate an Erstdiagnosen in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen am höchsten ist [81].

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

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

#### ***Gründe für eine mögliche Zunahme der Prävalenz***

Migranten erster und zweiter Generation aus Ländern mit höherer HCV-Prävalenz können entsprechend eine höhere Prävalenz als die deutsche beziehungsweise europäische Allgemeinbevölkerung aufweisen [82]. Daher lassen Migrationsbewegungen (Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [83]. Hierbei ist auch die aktuell hohe Zuwanderung von Ausländern nach Deutschland zu berücksichtigen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom 21. März 2016 wurde bis zum Jahresende 2015 der Zuzug von knapp 2 Millionen und Wegzug von rund 860.000 ausländischen Personen registriert. Der sich daraus ergebende Wanderungssaldo von 1,14 Millionen ausländischen Personen ist der höchste jemals gemessene Wanderungsüberschuss von Ausländern in der Geschichte der Bundesrepublik Deutschland – gegenüber dem Vorjahr hat sich der Wanderungssaldo 2015 fast verdoppelt. Wie das Statistische Bundesamt weiter ausführt, muss davon ausgegangen werden, dass sowohl die Ergebnisse der Wanderungsstatistik als auch die der Ausländerstatistik für 2015 das tatsächliche Geschehen untererfassen, da nicht in allen Fällen von einer zeitnahen Registrierung der Zugezogenen ausgegangen werden kann [84]. Seit September 2015 werden bei neu diagnostizierten HCV-Fällen bei asylsuchenden Personen zusätzliche Angaben wie das Geburtsland erfasst. Im Zeitraum vom 1. Oktober 2015 bis zum 31. März 2016 wurden insgesamt 2.908 Fälle von erstdiagnostizierter HC an das RKI übermittelt, davon wurden 148 Personen (6,6%) als asylsuchend kategorisiert [65]. Bei diesen übermittelten Fällen wurden für die meisten Personen Geburtsländer wie Georgien, Pakistan und Russland angegeben, in denen Studien eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung gezeigt haben. Das vierthäufigste Geburtsland ist Syrien; hier ist die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung nicht verfügbar [65].

Insgesamt gibt es sehr wenige Informationen darüber, wie hoch die Prävalenz der HCV-Infektion unter den nach Deutschland eingewanderten Ausländern wirklich ist. In einer Untersuchung an 236 Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015 ergab sich eine Prävalenz von 0,42% [85]. In einem systematischen Review und einer Meta-Analyse wurde die HCV-Prävalenz unter Migranten aus Ländern mit niedrigen/mittleren Einkommen und einer mittleren/hohen HCV-Prävalenz erhoben, die in Länder mit hohen Einkommen und einer niedrigen/mittleren HCV-Prävalenz eingewandert sind [86, 87]. Es wurden 50 Studien mit 38.635 Migranten eingeschlossen und die anti-HCV-Seroprevalenz unter den Migranten wurde mit 1,9% (1,4-2,7%) ermittelt. Speziell unter Migranten aus Afrika (südlich der Sahara), Asien und Osteuropa und der älteren Population ergab sich eine höhere Prävalenz von 2,2-5,6%. Es ist aber grundsätzlich nicht davon auszugehen, dass die Prävalenz aufgrund der Zuwanderung in den nächsten Jahren steigen wird.

### ***Gründe für eine mögliche Abnahme der Prävalenz***

Aufgrund der in den letzten Jahren erfolgten Zulassungen hochwirksamer und sehr verträglicher DAA ist von einer aus der Heilung der Patienten resultierenden Abnahme der Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung auszugehen [68]. Dessen ungeachtet ist aufgrund der bereits beschriebenen spezifischen Patienten- und Risikogruppen für HC (nicht abzuschätzende Dunkelziffer) ohne ein spezifisches Screening-Programm nicht zu erwarten, dass die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung sehr dynamisch abnehmen oder gegen Null gehen wird, da zu vermuten ist, dass immer eine gewisse Zahl an HCV-Infizierten existieren wird, die noch nicht diagnostiziert sind und entsprechend auch keine Therapie beginnen.

### ***Zusammenfassung Prävalenz***

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der gegenläufigen Entwicklungen bei gleichzeitig fehlenden epidemiologischen Informationen derzeit zahlenmäßig nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz tatsächlich innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Prinzipiell kann aber davon ausgegangen werden, dass primär aufgrund der hohen Heilungsraten auch trotz der Zuwanderung keine Zunahme der Prävalenz in der Zielpopulation zu erwarten ist.

### **Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz**

Die für die Jahre 2015 und 2016 ermittelten Zahlen der Erstdiagnosen (4.922 und 4.395) und Inzidenz von Erstdiagnosen (5,99 und 5,35/100.000 Einwohner) setzen nach einer Zwischenphase des Anstiegs im Jahr 2012 bis 2014 wieder den insgesamt abnehmenden Trend fort (Abbildung 2) [80].

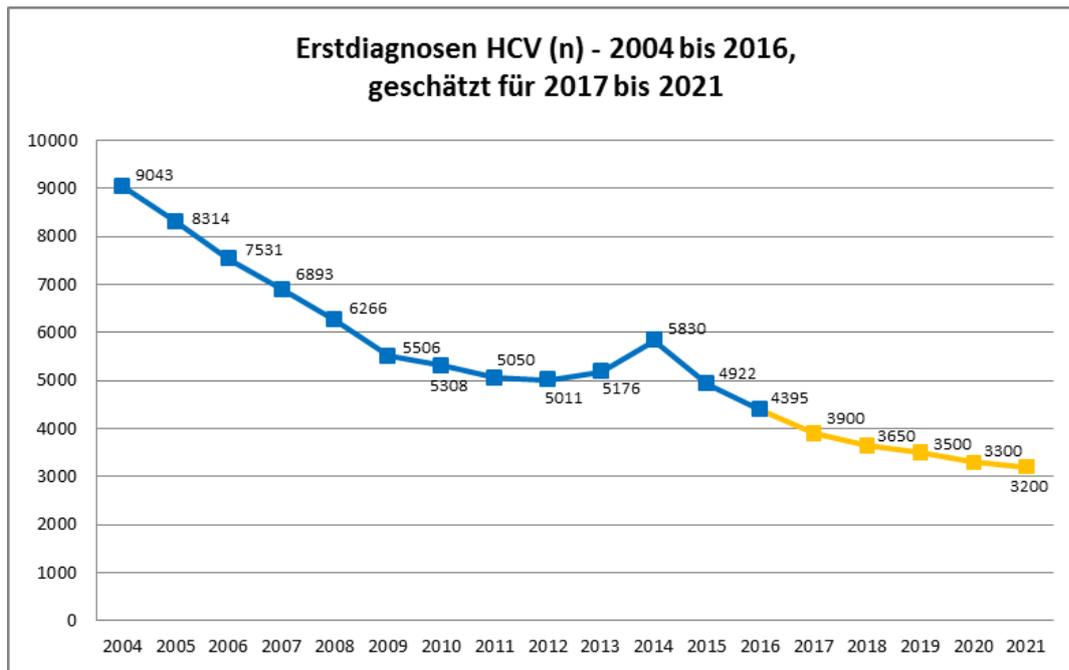


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Erwachsenen

Quelle: [88] (2004 bis 2016), 2017 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz

HCV: Hepatitis C

### ***Gründe für eine mögliche Zunahme der Inzidenz***

Wie bereits beschrieben, hat das BMG im Mai 2016 das Strategiepapier „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2030 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend“ veröffentlicht, das als ein Handlungsfeld Screening-Maßnahmen, respektive eine Erhöhung der Testungsraten, definiert hat; erste diesbezügliche Kampagnen werden derzeit implementiert. Hinzu kommt, dass auch aufgrund der mittlerweile verfügbaren Behandlungsoptionen der HC mehr Patienten getestet werden, weil die medikamentöse Heilung der bisher aufgrund der früheren Therapieoptionen zurückhaltend behandelten HCV-Infektion nun möglich ist und zunehmend zum Einsatz kommt [89].

### ***Gründe für eine mögliche Abnahme der Inzidenz***

Eine Abnahme der Prävalenz geht im Grunde zwangsläufig auch mit einer Abnahme der Inzidenz einher, da die Transmissionsraten aufgrund der geheilten und damit nicht mehr infektiösen Patienten reduziert werden („Treatment as Prevention“). Auch aufgrund der Unsicherheit bei der Entwicklung der Prävalenz lässt sich zahlenmäßig jedoch nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

Ein wichtiger Einflussfaktor auf das Szenario einer abnehmenden Inzidenz der Erstdiagnosen sind, wie bereits beschrieben, die neuen Falldefinitionen, die am 1. Januar 2015 in Kraft getreten sind. Im Rahmen der Änderung der bestehenden deutschen Falldefinitionen und der Anpassung an die europäischen Definitionen ist ab dem 1. Januar 2015 der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Antigens) das Kriterium zur Erfüllung der Referenzdefinition. Die bis 2014 geltende Falldefinition, nach der der alleinige (bestätigte) Antikörperrnachweis als labordiagnostischer Nachweis ausreichte, hat nach Einschätzung des RKI in einem unbestimmten Anteil der Fälle zur Übermittlung von bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch von erfolgreich therapierten Infektionen sowie darüber hinaus zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfacherfassungen geführt. Untersuchungen haben gezeigt, dass in Westeuropa nur ca. 71% der anti-HCV-positiven Patienten auch HCV-RNA positiv sind [72]. Daher ist nach Einschätzung des RKI vom 7. Dezember 2015 aufgrund der Änderung der Falldefinition in den kommenden Jahren mit einem Rückgang der Fallzahlen zu rechnen [90], was anhand der aktuellen Entwicklung bereits abgebildet wird [65, 66]. Im Jahr 2015 erfolgte die Umstellung auf die neue Falldefinition in den Gesundheitsämtern jedoch erst schrittweise und es wurden sowohl Fälle noch nach alter, aber auch, im Laufe des Jahres zunehmend, nach neuer Falldefinition übermittelt. So wurde 2015 nur ein Drittel aller übermittelten HC-Erstdiagnosen nach der neuen Falldefinition erfasst, dennoch zeigte sich im Vergleich zum Vorjahr bereits ein Abfall der Fallzahlen. Das RKI weist darauf hin, dass Trendauswertungen aufgrund der nur bedingten Vergleichbarkeit der neuen Fallzahlen mit denen der Vorjahre nur eingeschränkt möglich sind [65].

### ***Zusammenfassung Inzidenz***

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben ausgeführter Szenarien wird angenommen, dass die Zahl der Erstdiagnosen in den nächsten Jahren eher abnehmen wird. Diese Annahme kann jedoch nur eine grobe Schätzung sein, die auf Basis der Entwicklung in der Vergangenheit und der Neuzulassungen hochwirksamer und verträglicher antiviraler Substanzen aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

### ***Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz***

Unter Berücksichtigung der gemachten Ausführungen ist die Annahme eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz der CHC, dies mit dem Vorbehalt der generellen Problematik bei der Voraussage von Prävalenzen und Inzidenzen. Insbesondere eine Einschätzung der zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der einzelnen HCV-GT ist im vorliegenden Fall schwierig, weil Daten aus validen Verlaufsstudien fehlen.

Aufgrund der optimierten IFN-freien direkt antiviralen HCV-Therapien zur Behandlung der HCV-Infektion durch die GT 1-6 ist in den nächsten Jahren eine Abnahme von Patienten mit HCV-Infektion über alle GT hinweg zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
SOF/VEL/VOX	DAA-naive Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 43.568 (32.676-54.460)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 2: 5.588 (4.191-6.986)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 3: 20.638 (15.478-25.797)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 4: 2.563 (1.922-3.204)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 5: 64 (48-80)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 6: 64 (48-80)<sup>b</sup></li> </ul>	DAA-naive Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 38.122 (28.592-47.653)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 2: 4.890 (3.667-6.112)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 3: 18.058 (13.544-22.573)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 4: 2.242 (1.682-2.803)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 5: 56 (42-70)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 6: 56 (42-70)<sup>b</sup></li> </ul>

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>
	DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten mit Therapieversagen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: -</li> <li>• HCV-GT 2: 80 (60-100)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 3: 328 (246-410)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 4: -</li> <li>• HCV-GT 5: -</li> <li>• HCV-GT 6: -</li> </ul>	DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: -</li> <li>• HCV-GT 2: 70 (53-88)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 3: 287 (215-359)<sup>b</sup></li> <li>• HCV-GT 4: -</li> <li>• HCV-GT 5: -</li> <li>• HCV-GT 6: -</li> </ul>
	DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten mit Therapieversagen: HCV-GT 1-6: 2.899 (2.174-3.623) <sup>b</sup>	DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten: HCV-GT 1-6: 2.536 (1.902-3.170) <sup>b</sup>
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt).</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.*

SOF/VEL/VOX ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen DAA-naiven und DAA-vorbehandelten HCV-Patienten aller GT ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf den oben genannten Prävalenz- und Inzidenzzahlen.

Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (0,3-0,5%) und einer Population von 68.600.000 erwachsenen Patienten (bei einer Gesamtbevölkerung von 81.600.000 in Deutschland) [91] wird von einer Anzahl von 274.400 HCV-infizierten Erwachsenen in Deutschland ausgegangen (205.800-343.000).

Repräsentative Studien zu Diagnoseraten in der CHC liegen nicht vor; basierend auf verschiedenen Informationsquellen geht der G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungen von einer Größenordnung von etwa 100.000 diagnostizierten Patienten aus [92-99]. Für die Diagnoseraten in Deutschland finden sich Angaben mit einer Schwankungsbreite zwischen 18 und 60% [74], weitere Quellen sprechen von bis zu 57% diagnostizierten HCV-Infizierten in Deutschland [100, 101]. Im Folgenden wird von einer Diagnoserate von 46% ausgegangen, entsprechend einer diagnostizierten Population von 125.000 (93.750–156.250) HCV-Infizierten. Diese Population ist im Grunde theoretisch, denn sie umfasst alle in Deutschland mit einer HC diagnostizierten Patienten einschließlich der Patienten, die mittlerweile geheilt sind; sie dient jedoch als Basis für die Berechnung insbesondere auch der Zielpopulation der DAA-erfahrenen Patienten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Diagnoserate sowohl eine deutliche Über- als auch Unterschätzung der Angaben möglich sein kann.

### HCV-GT

Für die Verteilung der einzelnen HCV-GT innerhalb der Population mit CHC werden die Publikationen von Hüppe et al. 2008 und 2016 [12, 13] herangezogen. Entsprechend den Angaben in den beiden zugrundeliegenden Datensätzen ergibt sich im Mittel die HCV-GT-Verteilung in Deutschland wie folgt: HCV-GT 1: 67,8%; HCV-GT 2: 5,2%; HCV-GT 3: 23,2%; HCV-GT 4: 3,7%; HCV-GT 5 und HCV-GT 6: jeweils 0,1%<sup>10</sup>.

### Behandlungsstatus: Therapienaive und therapieerfahrene Patienten

„Therapienaiv“ bezieht sich auf Patienten, die noch nie eine HC-Therapie erhalten haben, „therapieerfahren“ umfasst alle Patienten mit vorheriger HC-Therapie, unabhängig von der Art der Vorbehandlung. Grundsätzlich ist bei den Annahmen zur Verteilung therapienaiv/therapieerfahren zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der therapienaiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen per se mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind.

In der aktuellen Publikation von Hüppe et al. 2016 [12] finden sich folgende Angaben zum Behandlungsstatus: 56,8% Therapienaive und 43,2% Therapieerfahrene. Zudem sind in der Publikation von Hüppe et al. 2016 getrennte Angaben für die Verhältnisse von therapienaiv zu therapieerfahren bei den einzelnen HCV-GT zu finden, die für die weitere Berechnung herangezogen werden: HCV-GT 1 50,7/49,3%, HCV-GT 2 86,0/14,0%, HCV-GT 3 70,8/29,2% und HCV-GT 4 55,0/45,0%. Zu den HCV-GT 5 und 6 liegen keine Angaben vor, für diese HCV-GT wird eine ähnliche Verteilung wie für die HCV-GT 1 und 4 angenommen und für die weitere Berechnung analog zu HCV-GT 1 auf 50,7%/49,3% festgelegt. Der Einfluss der mit dieser Schätzung verbundenen Unsicherheit ist aufgrund der geringen Größe der Population als marginal einzuschätzen.

---

<sup>10</sup> Für die HCV-GT 5 und 6 werden nur die Angaben von jeweils 0,1% aus der Studie von Hüppe et al. 2008 [13] berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese beiden Patientengruppen in der Studie von Hüppe et al. 2016 [12] aufgrund der insgesamt geringeren Patientenzahl nicht repräsentativ vertreten sind.

### **DAA-Behandlungsstatus: DAA-naive und DAA-erfahrene Patienten (NS5A-vorbehandelt und non-NS5A-vorbehandelt)**

Der Berechnung der Verteilung DAA-naiv versus DAA-vorbehandelt wird die Verteilung therapienaiv vs. therapieerfahren aus der Publikation Hüppe et al. 2016 [12] als Basis zugrunde gelegt. Aufgrund des breiten klinischen Einsatzes der DAA ist davon auszugehen, dass ein kontinuierlich zunehmender Anteil der therapieerfahrenen Patienten DAA-vorbehandelt ist; zudem wird davon ausgegangen, dass die in der Prä-DAA-Ära mit PEG-IFN+RBV-vorbehandelten Patienten per se behandlungsbedürftig(er) waren und vor diesem Hintergrund vermutlich bereits sehr breit mit DAA re-therapiert wurde.

Im Hinblick auf die Art der Vorbehandlung wurden primär die Daten aus der Veröffentlichung von Chhatwal et al. [102] herangezogen:

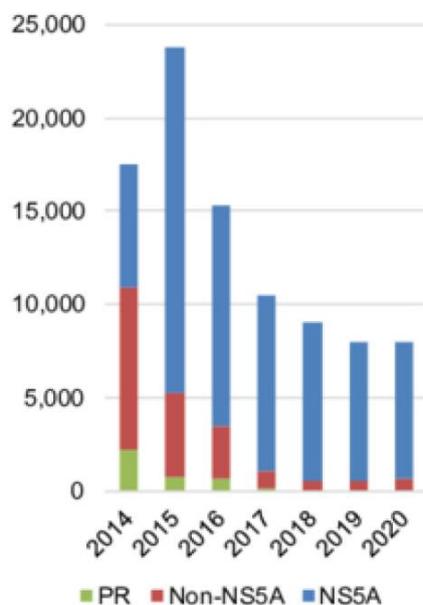


Abbildung 3: Anzahl Patienten mit HC-Therapie in Deutschland zwischen 2014-2020

Quelle: [102]

Chhatwal et al. gehen davon aus, dass von in Deutschland zwischen 2014-2020 insgesamt 92.166 behandelten Patienten 88.570 (96,1%) mit DAA und 3.596 Patienten (3,9%) mit PEG-IFN/RBV behandelt wurden beziehungsweise werden; basierend auf Abbildung 3 sowie der Annahme, dass die vor und in 2014 mit PEG-IFN+RBV erfolglos therapierten Patienten mittlerweile breit mit DAA re-therapiert wurden, wird diese Zahl auch für den Zeitraum bis 2016 angenommen. Von den 88.570 DAA-vorbehandelten Patienten wurden 69.771 (78,8%) mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt; 18.799 Patienten (21,2%) erhielten eine NS5A-freie Therapie.

Die Population der DAA-naiven Patienten umfasst sowohl therapienaive Patienten als auch Patienten, die ausschließlich mit (PEG-)IFN±RBV vorbehandelt sind und die auf diese

Therapie versagt haben. Die Anzahl der DAA-naiven Patienten setzt sich daher aus den Anteilen dieser beiden Patientengruppen zusammen. Da IFN-vorbehandelte Patienten primär mit PEG-IFN therapiert werden, werden die 38,1% der erfolglos mit PEG-IFN/RBV therapierten Patienten aus Chhatwal et al. für DAA-naive, therapieerfahrene Patienten angenommen.

Für die Fragestellung der DAA-erfahrenen Patienten sind jedoch nicht die DAA-vorbehandelten Patienten relevant, sondern ausschließlich die Patienten, bei denen die DAA-Behandlung versagt hat, respektive eine SVR nicht erreicht wurde – die Patienten, bei denen die DAA-Behandlung zu einer Heilung geführt hat, bedürfen naturgemäß somit keiner weiteren Therapie. Auch formal-regulatorisch sind die erfolgreich DAA-vorbehandelten Patienten hier nicht zu berücksichtigen, da diese vom Anwendungsgebiet der Behandlung der CHC nicht mehr umfasst sind.

Von den insgesamt 88.570 mit DAA-vorbehandelten Patienten kam es bei insgesamt 7.922 Patienten zu einem Therapieversagen, dies entspricht einer Gesamtrate von 8,9% – die Rate an Therapieversagen entstammt Real-World-Evidenz aus Europa und den USA. Innerhalb der Gruppe der NS5A-vorbehandelten Patienten war die Rate an Therapieversagen mit 5,9% deutlich geringer als bei den DAA-erfahrenen Patienten, die nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt wurden (20,2%). Dies erscheint hinsichtlich der Größenordnung grundsätzlich plausibel: Da die NS5A-freie Therapie aus SOF+SIM klinisch kaum eingesetzt wird, ist bei den non-NS5A-Regimen davon auszugehen, dass es sich primär um die in den HCV-GT 2 eingesetzte Kombination SOF+RBV, respektive die früher im HCV-GT 3 eingesetzte Kombination SOF+RBV±PEG-IFN handelt. Für den HCV-GT 2 zeigen Daten aus dem deutschen Hepatitis C-Register eine SVR-Rate von 83,0% (Intention to Treat [ITT]-Analyse) [103], für den HCV-GT 3 lag die Ansprechrate für SOF+RBV bei 71,4% (ITT-Analyse), respektive bei 90,4% für SOF+RBV±PEG-IFN [104].

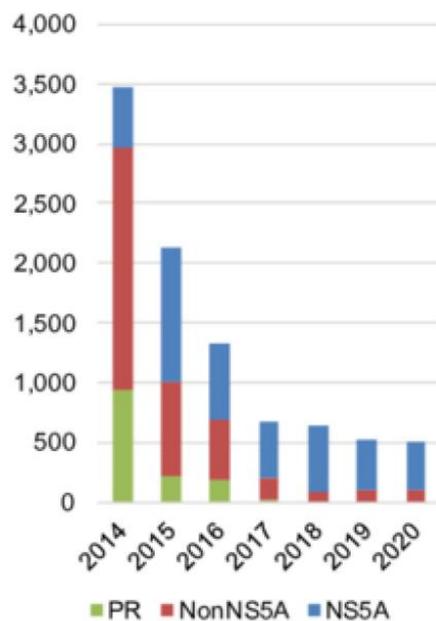


Abbildung 4: Anzahl Patienten mit Versagen der HC-Therapie in Deutschland zwischen 2014-2020

Quelle: [102]

#### *HCV-GT 1 und 4 sowie 5 und 6*

Auf Basis der Publikation von Hüppe et al. 2016 [12] wird für die HCV-GT 1, 5 und 6 von einem Anteil von 50,7% therapienaiven und 49,3% therapieerfahrenen Patienten ausgegangen; für die HCV-GT 5 und 6 liegen keine separaten Angaben vor, es wird jedoch eine ähnliche Verteilung wie für HCV-GT 1 angenommen und in Ermangelung konkreter Daten wird diese analog festgelegt. Für HCV-GT 4 wird von einem Anteil von 55,0% therapienaiven und 45,0% therapieerfahrenen Patienten ausgegangen.

Auf Basis der Daten von Chhatwal et al. wird des Weiteren davon ausgegangen, dass von den therapieerfahrenen Patienten bis 2016 96,1% mit DAA vorbehandelt sind [102]. Bezogen auf die Gesamtpopulation ergibt sich für die HCV-GT 1, 5 und 6 damit eine Verteilung von 52,6% DAA-naiven und 47,4% DAA-erfahrenen Patienten, und für den HCV-GT 4 eine Verteilung von 56,8% DAA-naiven und 43,2% DAA-erfahrenen Patienten.

Aufgrund der Tatsache, dass für die Behandlung der hier betrachteten HCV-GT seit 2014 im Grunde fast ausschließlich NS5A-haltige Therapiekombinationen eingesetzt werden, ist davon auszugehen, dass der Anteil der NS5A-erfahrenen an den DAA-erfahrenen Patienten in diesen HCV-GT bereits sehr hoch ist und in den kommenden Jahren bei 100% liegen wird. Vor dem beschriebenen Hintergrund wird von einem Anteil von 100% bei HCV-GT 1, 4-6 Patienten ausgegangen, das heißt, in diesen HCV-GT wird davon ausgegangen, dass alle DAA-erfahrenen Patienten auch NS5A-erfahren sind.

Wie beschrieben sind für die Fragestellung der DAA-erfahrenen Patienten hinsichtlich der Ermittlung der Zielpopulation ausschließlich die Patienten relevant, die grundsätzlich der Indikationsstellung „DAA-vorbehandelte Patienten mit CHC“ entsprechen, das heißt, Patienten, bei denen die Behandlung mit DAA versagt hat. Basierend auf der beschriebenen Annahme, dass für die HCV-GT 1, 4, 5 und 6 im Grunde ausschließlich NS5A-haltige Therapieregime eingesetzt werden, kann hier von der bei Chhatwal et al. beschriebenen Rate an Therapieversagen unter NS5A (5,9%; Grundlage: Real-World-Evidenz) ausgegangen werden. Der Grund für das Therapieversagen (virologisches Versagen [Non-Responder/Relapse], Lost-to-Follow-Up, Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen) wird hier zwar nicht berücksichtigt, allerdings ist dieses Vorgehen inhaltlich und regulatorisch grundsätzlich korrekt: Zum einen kann auch bei Patienten mit Lost-to-Follow-Up oder Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen eine Entwicklung von RAV nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, zum anderen ist eine substanzgleiche Re-Therapie bei NS5A-Inhibitoren zulassungsgemäß ausgeschlossen. Eine Unsicherheit ergibt sich aus der Tatsache, dass Patienten mit Lost-to-Follow-Up die SVR möglicherweise erreicht haben, allerdings ist diese Population nicht quantifizierbar und wird daher ebenfalls nicht berücksichtigt.

### *HCV-GT 2 und 3*

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren ging der G-BA von einem Verhältnis von 70% therapienaiven und 30% therapieerfahrenen HCV-GT 2- und 3-Patienten aus [94, 96, 98], dies mit dem Hinweis, dass für das jeweilige Verhältnis eine große Unsicherheit aufgrund der Heterogenität der Angaben in den einzelnen Publikationen gesehen wird.

In der Publikation von Hüppe et al. 2016 [12] werden diese Annahmen im Grundsatz bestätigt: Das Verhältnis von therapienaiven zu therapieerfahrenen Patienten mit HCV-GT 2 liegt hier gewichtet bei 86,0% zu 14,0%, das Verhältnis therapienaiv/therapieerfahren für den HCV-GT 3 bei 70,8% zu 29,2%; entsprechend werden diese Angaben für das hier vorgelegte Dossier angenommen.

Da mit SOF auch für Patienten mit HCV-GT 2 und 3 seit Januar 2014 ein DAA zur Verfügung steht, wird des Weiteren auch für diese beiden HCV-GT davon ausgegangen, dass von den therapieerfahrenen Patienten jeweils 96,1% mit DAA vorbehandelt sind [102]. Bezogen auf die Gesamtpopulation ergibt sich somit eine Verteilung von 86,5% DAA-naiven und 13,5% DAA-erfahrenen Patienten für den HCV-GT 2 und eine Verteilung von 72,0% DAA-naiven und 28,0% DAA-erfahrenen Patienten für den HCV-GT 3.

Hinsichtlich der NS5A-Vorbehandlung sind die HCV-GT 2 und 3 differenziert zu beurteilen.

Anders als die HCV-GT 1, 4, 5 und 6 konnte der HCV-GT 2 bis zur Verfügbarkeit der ersten pangenotypischen Kombination SOF/VEL im Juli 2016 ausschließlich mit der (noch immer Leitlinien-empfohlenen) Kombination SOF+RBV – für diesen HCV-GT auch vom G-BA als zVT festgelegt – behandelt werden, da die bis dato verfügbaren DAA nicht für den HCV-GT 2 zugelassen sind. Basierend auf den Daten von Chhatwal et al. wird bei HCV-GT 2 davon ausgegangen, dass mit 46% deutlich weniger DAA-erfahrene Patienten mit einem

NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind [102]. Für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Patienten (SOF+RBV) wird basierend auf aktuellen Real-Life-Daten von Tacke et al. aus dem deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R) von einer Rate an Therapieversagen von 17,0% (ITT-Analyse) ausgegangen [103]; dies entspricht in der Größenordnung den Angaben von Chhatwal et al. für non-NS5A-behandelte Patienten. Entsprechend dem Vorgehen bei den NS5A-vorbehandelten HCV-GT 1, 4, 5, und 6 wird für die NS5A-vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 2 von einer Rate an Therapieversagen von 5,9% ausgegangen.

Für den HCV-GT 3 standen bis zur Einführung von SOF/VEL die Kombinationen SOF+DCV oder SOF+RBV±PEG-IFN zur Verfügung. Basierend auf den Daten von Cornberg et al. aus dem DHC-R [104] wird geschätzt, dass der Anteil der NS5A-erfahrenen Patienten in HCV-GT 3 in 2016 bei 80% liegt: Dies ergibt sich zum einen aus der Entwicklung der Verordnungsanteile von NS5A vs. non-NS5A über die Zeit – so lag der Anteil NS5A-haltiger Regime in 2014 noch bei 45% (Periode 2: August 2014-November 2014), stieg dann zunächst auf 57% (Periode 3: November 2014-April 2015), respektive 59% (Periode 4: April 2015-11. September 2015) und weiter bis hin zu 85% im letzten Beobachtungszeitraum (Periode 5: 11.-30. September 2015). Zum anderen wird nach den Angaben von Chhatwal et al. für das Jahr 2016 davon ausgegangen, dass ca. 76% der HCV-GT 3-Patienten ein NS5A-haltiges Regime erhalten [102]. Entsprechend des Vorgehens bei den NS5A-vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1, 2, 4, 5, und 6 wird auch für den HCV-GT 3 von einer Rate an Therapieversagen von 5,9% ausgegangen. Bei den nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelten Patienten wird, wie zu Beginn beschrieben, die Rate an Therapieversager mit 20,2% angenommen.

### **Anzahl Patienten mit Zirrhose beziehungsweise dekompensierter Zirrhose**

Aussagen zum Anteil der Patienten mit Zirrhose und dekompensierter Zirrhose können auf Basis verschiedener Literaturangaben getroffen werden: So entwickeln innerhalb von 20 Jahren ca. 2-35% der Patienten eine Zirrhose; im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein repräsentativer Wert von 16% ermittelt [105]. In der Publikation von Hüppe et al. 2008 wird angegeben, dass bei ca. 3% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine kompensierte Zirrhose vorliegt, während dies in der Publikation von 2016 bei 15,7% der Patienten der Fall ist [12, 13]; hierzu ist anzumerken, dass die Patienten in der letztgenannten Publikation im Mittel zehn Jahre älter und zu 43,2% therapieerfahren waren. Ebenfalls zu berücksichtigen ist, dass zirrhotische Patienten aufgrund ihrer Behandlungsbedürftigkeit mit Verfügbarkeit der DAA umgehend behandelt wurden, so dass für das hier vorgelegte Dossier gewichtet von einem Anteil von 4,6% der Patienten ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt. Da SOF/VEL/VOX für Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht zugelassen ist, wird auf diese Population im Folgenden nicht weiter eingegangen.

### **Anteile von Patienten mit HCV-GT 1a- und 1b-Infektion:**

Um die Kosten der zVT in Abschnitt 3.3 festzulegen, muss für HCV-GT 1 auch der Anteil von Patienten mit HCV-GT 1a- und HCV-GT 1b-Infektion hergeleitet werden. In der

Literatur finden sich Angaben im Bereich von 20-45% für den Subgenotyp 1a und 55-80% für den Subgenotyp 1b (Tabelle 3-6) [12, 77-79]. Für dieses Dossier wird für die Berechnungen aufgrund der Aktualität der Daten die Angabe aus der Publikation von Hüppe et al. 2016 verwendet [12], nach der 43,0% der HCV-GT 1-Patienten eine HCV-GT 1a- und 57,0% eine HCV-GT 1b-Infektion haben (für 92 Patienten mit HCV-GT 1 lag der Subgenotyp nicht vor – diese Patienten wurden nicht berücksichtigt). Zudem sind in der Publikation Hüppe et al. 2016 Angaben für das Verhältnis therapienaiv zu therapieerfahren bei HCV-GT 1a- und 1b-Patienten zu finden, die für die weitere Berechnung herangezogen werden: HCV-GT 1a 54,3/45,7% und HCV-GT 1b 47,0/53,0%

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand März 2017) gesetzlich krankenversichert waren [106], und eine Bevölkerungszahl von 81.600.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2016 zugrunde [91], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-8: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> (Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten) <sup>a</sup>		
Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion		274.400 (205.800-343.000)
Anzahl der erwachsenen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-Infektion (46%)		125.000 (93.750-156.250)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der einzelnen HCV-GT an allen erwachsenen, diagnostizierten HCV-Infizierten:</li> </ul>	GT 1: 67,8% - GT 1a: 43,0% - GT 1b: 57,0% GT 2: 5,2% GT 3: 23,2% GT 4: 3,7% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	84.700 (63.525-105.875) - 36.462 (27.346-45.577) - 48.238 (36.179-60.298) 6.483 (4.862-8.103) 28.959 (21.719-36.198) 4.604 (3.453-5.755) 125 (94-156) 125 (94-156)
Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten (therapienaive Patienten+Patienten, die ausschließlich mit (PEG-)IFN±RBV vorbehandelt sind [3,9%] und auf diese Therapie versagt haben [38,1%]) mit einer HCV-Infektion		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 5-, 6- (52,6%) oder 4-Infektion (56,8%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>(GT 1a: 56,1%/GT 1b: 49,1%)</li> </ul> </li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	43.568 (32.676-54.460) - 20.049 (15.036-25.061) - 23.060 (17.295-28.825) 2.563 (1.922-3.204) 64 (48-80) 64 (48-80)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	41.564 (31.173-51.955) - 19.126 (14.345-23.908) - 21.999 (16.499-27.499) 2.445 (1.834-3.056) 61 (46-77) 61 (46-77)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten)<sup>a</sup></i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	2.004 (1.503-2.505) - 922 (692-1.153) - 1.061 (796-1.326) 118 (88-147) 3 (2-4) 3 (2-4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2- (86,5%) oder 3-Infektion (72,0%)</li> </ul>	GT 2 GT 3	5.588 (4.191-6.986) 20.638 (15.478-25.797)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 2 GT 3	5.331 (3.999-6.664) 19.689 (14.766-24.611)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)</li> </ul>	GT 2 GT 3	257 (193-321) 949 (712-1.187)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtanzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (HCV-GT 1-, 5-, 6-Infektion: 52,6%; HCV-GT 4: 56,8%; HCV-GT 2: 86,5%; HCV-GT 3: 72,0%)</li> </ul>	GT 1-6	72.486 (54.364-90.607)
<b>Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (96,1% der Patienten)</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 5-, 6- (47,4%) oder 4-Infektion (43,2%)</li> <li>(GT 1a: 43,9%/GT 1b: 50,9%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	40.124 (30.093-50.155) - 16.011 (12.008-20.014) - 24.562 (18.421-30.702) 1.991 (1.493-2.489) 59 (44-74) 59 (44-74)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon NS5A-erfahren (100%)</li> <li>- Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6  GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	40.124 (30.093-50.155) - 16.011 (12.008-20.014) - 24.562 (18.421-30.702) 1.991 (1.493-2.489) 59 (44-74) 59 (44-74)  2.367 (1.775-2.959) - 945 (708-1.181) - 1.449 (1.087-1.811) 117 (88-147) 3 (3-4) 3 (3-4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon NS5A-naiv (0%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	38.278 (28.709-47.848) - 15.274 (11.456-19.093) - 23.432 (17.574-29.290) 1.899 (1.424-2.374) 57 (42-71) 57 (42-71)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten)<sup>a</sup></i>		
– Davon NS5A-erfahren (100%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	38.278 (28.709-47.848) - 15.274 (11.456-19.093) - 23.432 (17.574-29.290) 1.899 (1.424-2.374) 57 (42-71) 57 (42-71)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	2.258 (1.694-2.823) - 901 (676-1.126) - 1.382 (1.037-1.728) 112 (84-140) 3 (3-4) 3 (3-4)
– Davon NS5A-naiv (0%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
• Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.846 (1.384-2.307) - 737 (552-921) - 1.130 (847-1.412) 92 (69-114) 3 (2-3) 3 (2-3)
– Davon NS5A-erfahren (100%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.846 (1.384-2.307) - 737 (552-921) - 1.130 (847-1.412) 92 (69-114) 3 (2-3) 3 (2-3)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	109 (82-136) - 43 (33-54) - 67 (50-83) 5 (4-7) 0 0
– Davon NS5A-naiv (0%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
• Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2- (13,5%) oder 3-Infektion (28,0%)	GT 2 GT 3	872 (654-1.090) 8.117 (6.088-10.146)
• Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	401 (301-501) 6.494 (4.870-8.117)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten)<sup>a</sup></i>		
– Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	24 (18-30) 383 (287-479)
• Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	471 (353-589) 1.623 (1.218-2.029)
– Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	80 (60-100) 328 (246-410)
• Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)	GT 2 GT 3	832 (624-1.040) 7.744 (5.808-9.679)
– Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	383 (287-478) 6.195 (4.646-7.744)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	23 (17-28) 366 (274-457)
– Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	449 (337-562) 1.549 (1.162-1.936)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	76 (57-95) 313 (235-391)
• Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)	GT 2 GT 3	40 (30-50) 373 (280-467)
– Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	18 (14-23) 299 (224-373)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	1 (1-1) 18 (13-22)
– Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	22 (16-27) 75 (56-93)
Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	4 (3-5) 15 (11-19)
• Gesamtanzahl der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (HCV-GT 1, 4-6: 0%; HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 1-6	2.094 (1.571-2.618)
• Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 1-6	408 (306-510)
• Gesamtanzahl der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (HCV-GT 1, 4-6: 100%; HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT3: 80%)	GT 1-6	49.128 (36.846-61.410)
• Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 1, 2, 3, 4, 5 und 6: 5,9%)	GT 1-6	2.899 (2.174-3.623)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> (Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten) <sup>a</sup>		
<i>Anteil der Patienten, die in der GKV versichert sind</i>		
Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion, die in der GKV versichert sind (87,5%)		240.100 (180.075-300.125)
Anzahl der erwachsenen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-Infektion (46%), die in der GKV versichert sind		109.375 (82.031-136.719)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der einzelnen HCV-GT an allen erwachsenen HCV-Infizierten, die in der GKV versichert sind</li> </ul>	GT 1: 67,8% - GT 1a: 43,0% - GT 1b: 57% GT 2: 5,2% GT 3: 23,2% GT 4: 3,7% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	74.113 (55.584-92.641) - 31.904 (23.928-39.880) - 42.209 (31.656-52.761) 5.672 (4.254-7.090) 25.339 (19.004-31.674) 4.028 (3.021-5.035) 109 (82-137) 109 (82-137)
Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten (therapienaive Patienten+Patienten, die ausschließlich mit (PEG-)IFN±RBV vorbehandelt sind [3,9%] und auf diese Therapie versagt haben [38,1%]) mit einer HCV-Infektion, die in der GKV versichert sind		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 5-, 6- (52,6%) oder 4-Infektion (56,8%), die in der GKV versichert sind</li> <li>(GT 1a: 56,1%/GT 1b: 49,1%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	38.122 (28.592-47.653) - 17.542 (13.157-21.928) - 20.177 (15.133-25.221) 2.242 (1.682-2.803) 56 (42-70) 56 (42-70)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	36.368 (27.276-45.460) - 16.735 (12.552-20.919) - 19.249 (14.437-24.061) 2.139 (1.605-2.674) 54 (40-67) 54 (40-67)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.754 (1.315-2.192) - 807 (605-1.009) - 928 (696-1.160) 103 (77-129) 3 (2-3) 3 (2-3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2- (86,5%) oder 3-Infektion (72,0%), die in der GKV versichert sind</li> </ul>	GT 2 GT 3	4.890 (3.667-6.112) 18.058 (13.544-22.573)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 2 GT 3	4.665 (3.499-5.831) 17.228 (12.921-21.534)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)</li> </ul>	GT 2 GT 3	225 (169-281) 831 (623-1.038)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtanzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (HCV-GT 1-, 5-, 6: 52,6%; HCV-GT 4: 56,8%; HCV-GT 2: 86,5%; HCV-GT 3: 72,0%), die in der GKV versichert sind</li> </ul>	GT 1-6	63.425 (47.569-79.281)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> (Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten) <sup>a</sup>		
Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (96,1% der Patienten), die in der GKV versichert sind		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 5-, 6- (47,4%) oder 4-Infektion (43,2%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• (GT 1a: 43,9%/GT 1b: 50,9%)</li> </ul> </li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	35.109 (26.331-43.886) - 14.010 (10.507-17.512) - 21.491 (16.119-26.864) 1.742 (1.307-2.178) 52 (39-65) 52 (39-65)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davon NS5A-erfahren (100%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	35.109 (26.331-43.886) - 14.010 (10.507-17.512) - 21.491 (16.119-26.864) 1.742 (1.307-2.178) 52 (39-65) 52 (39-65)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	2.071 (1.554-2.589) - 827 (620-1.033) - 1.268 (951-1.585) 103 (77-128) 3 (2-4) 3 (2-4)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davon NS5A-naiv (0%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	33.494 825.120-41.8679 - 13.365 (10.024-16.706) - 20.503 (15.377-25.629) 1.662 (1.246-2.077) 49 (37-62) 49 (37-62)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Davon NS5A-erfahren (100%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	33.494 (25.120-41.867) - 13.365 (10.024-16.706) - 20.503 (15.377-25.629) 1.662 (1.246-2.077) 49 (37-62) 49 (37-62)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)</li> </ul>	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.976 (1.482-2.470) - 789 (591-986) - 1.210 (907-1.512) 98 (74-123) 3 (2-4) 3 (2-4)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten)<sup>a</sup></i>		
– Davon NS5A-naiv (0%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
• Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.615 (1.211-2.019) - 644 (483-806) - 989 (741-1.236) 80 (60-100) 2 (2-3) 2 (2-3)
– Davon NS5A-erfahren (100%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	1.615 (1.211-2.019) - 644 (483-806) - 989 (741-1.236) 80 (60-100) 2 (2-3) 2 (2-3)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	95 (71-119) - 38 (29-48) - 58 (44-73) 5 (4-6) 0 0
– Davon NS5A-naiv (0%)	GT 1 - GT 1a - GT 1b GT 4 GT 5 GT 6	- - - - - -
• Anzahl der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2- (13,5%) oder 3-Infektion (28,0%), die in der GKV versichert sind	GT 2 GT 3	763 (572-954) 7.102 (5.327-8.878)
• Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	351 (263-439) 5.682 (4.261-7.102)
– Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	21 (16-26) 335 (251-419)
• Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	412 (309-515) 1.420 (1.065-1.776)
– Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	70 (53-88) 287 (215-359)
• Davon Patienten ohne Zirrhose (95,4%)	GT 2 GT 3	728 (546-910) 6.776 (5.082-8.469)
– Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	335 (251-419) 5.420 (4.065-6.776)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	20 (15-25) 320 (240-400)

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten)<sup>a</sup></i>		
– Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	393 (295-491) 1.355 (1.016-1.694)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	67 (50-84) 274 (205-342)
• Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose (4,6%)	GT 2 GT 3	35 (26-44) 327 (245-408)
– Davon NS5A-erfahren (HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80,0%)	GT 2 GT 3	16 (12-20) 261 (196-327)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (5,9%)	GT 2 GT 3	1 (1-1) 15 (12-19)
– Davon NS5A-naiv (HCV-GT 2: 54,0%; HCV-GT 3: 20,0%)	GT 2 GT 3	19 (14-24) 65 (49-82)
▪ Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV-GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 2 GT 3	3 (2-4) 13 (10-17)
• Gesamtanzahl der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-Infektion (HCV-GT 1, 4-6: 0%; HCV-GT 2: 54,0%; HCV- GT 3: 20,0%), die in der GKV versichert sind	GT 1-6	1.833 (1.374-2.291)
• Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV- GT 2: 17,0%; HCV-GT 3: 20,2%)	GT 1-6	357 (268-446)
• Gesamtanzahl der DAA-erfahrenen, NS5A- erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV- Infektion (HCV-GT 1, 4-6: 100%; HCV-GT 2: 46,0%; HCV-GT 3: 80%), die in der GKV versichert sind	GT 1-6	42.987 (32.240-53.734)
• Davon Patienten mit Therapieversagen (HCV- GT 1, 2, 3, 4, 5 und 6: 5,9%)	GT 1-6	2.536 (1.902-3.170)
a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.		
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM)

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a,b</sup>
SOF/VEL/VOX	Erwachsene DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose.	Gering	DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten mit Therapieversagen: 13 (10-17)
	Erwachsene DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose.	Nicht quantifizierbar	DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten mit Therapieversagen: 2.536 (1.902-3.170)

a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.

b: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt) und einer diagnostizierten Population von 125.000 (Bereich von 93.750–156.250) Patienten.

DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen begründet sich wie folgt:

Auf Basis der angenommenen Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,3-0,5%, wie unter 3.2.3 ausgeführt) der HCV-Infektion in Deutschland und einer Diagnoserate von 46% wurden, wie oben beschrieben, die jeweiligen Zielpopulationen ermittelt (DAA-naive und DAA-erfahrene [NS5A-naive/NS5A-erfahrene] Patienten aller HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien, ausgewählter Literatur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH. Die Daten zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

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

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

- [1] 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. 2010;48:289-351.
- [2] Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. American family physician. 2015 Jun 15;91(12):835-42.
- [3] Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte – Hepatitis C, Stand: April 2014. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.htm](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.htm) | (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [4] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology – a clinical textbook. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2017.
- [5] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, et al. Addendum vom 18.02.2015 zur S3-Leitlinie 021/012 "Hepatitis-C-Virus (HCV)-

- Infektion; Prophylaxe, Diagnostik und Therapie" – Aktuelle Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2015.
- [6] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [7] 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 Jan;59(1):318-27.
- [8] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. 2016.
- [9] AASLD-IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017 Jan;66(1):153-94.
- [11] 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 Jan;61(1):77-87.
- [12] 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 Aug;54(8):740-7.
- [13] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008 Jan;46(1):34-44.
- [14] 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 Apr 21;244(4902):359-62.
- [15] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [16] Wenz B, Nielsen S, Gassowski M, Santos-Hovener C, Cai W, Ross RS, et al. High variability of HIV and HCV seroprevalence and risk behaviours among people who inject drugs: results from a cross-sectional study using respondent-driven sampling in eight German cities (2011-14). *BMC public health*. 2016 Sep 05;16:927.
- [17] Kouyos RD, Rauch A, Boni J, Yerly S, Shah C, Aubert V, et al. Clustering of HCV coinfections on HIV phylogeny indicates domestic and sexual transmission of HCV. *International journal of epidemiology*. 2014 Jun;43(3):887-96.
- [18] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Sep 15;59(6):765-73.
- [19] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2016 Jun;19(2):83-95.
- [20] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 2016 Jan 28;22(4):1382-92.
- [21] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.

- [22] Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Oct;22(10):853-61.
- [23] Sacchi P, Cima S, Zuccaro V, Columpsi P, Sarda C, Mariani M, et al. Understanding the Mechanisms of Fibrogenesis in HIV/HCV-Coinfected Patients: Implications for Clinical Practice. *AIDS reviews*. 2015 Jul-Sep;17(3):159-70.
- [24] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.
- [25] Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World journal of gastroenterology*. 2015 Feb 28;21(8):2269-80.
- [26] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016 Feb;3(1):3-14.
- [27] Lee J, Conniff J, Kraus C, Schrage S. A Brief Clinical Update on Hepatitis C - The Essentials. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2015 Dec;114(6):263-9; quiz 70.
- [28] Perri GA, Khosravani H. Complications of end-stage liver disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016 Jan;62(1):44-50.
- [29] Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *The Journal of infectious diseases*. 2012 Aug 15;206(4):469-77.
- [30] Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:29.
- [31] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71.
- [32] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994 Jun;19(6):1513-20.
- [33] Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995 Dec;19(12):1409-17.
- [34] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995 Jun;22(6):696-9.
- [35] Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
- [36] Bundesministerium für Gesundheit. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen. BIS 2030 – Bedarfsorientiert – Integriert – Sektorübergreifend. 2016.
- [37] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza<sup>®</sup> 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [38] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa<sup>®</sup> 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Mai 2017.
- [39] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand der Information: März 2017.

- [40] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni<sup>®</sup> 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [41] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Olysio<sup>®</sup> 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [42] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Februar 2017.
- [43] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax<sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand der Information: März 2017.
- [44] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Zepatier<sup>®</sup> 50 mg/100 mg Filmtabletten (Elbasvir/Grazoprevir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [45] Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):468-79.
- [46] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014 May 15;370(20):1889-98.
- [47] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- [48] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015 Jul 07;163(1):1-13.
- [49] Susser S, Dietz J, Vermehren J, Peiffer K-H, Passmann S, Perner D, et al. European RAVs database: frequency and characteristics of RAVs in treatment-naive and DAA-experienced patients (oral presentation). *Journal of hepatology*. 2016;64(Suppl 2):139.
- [50] Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):370-80.
- [51] Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *Journal of hepatology*. 2016 Feb;64(2):486-504.
- [52] Lawitz E, Flamm S, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, Svarovskaia E, et al. Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks. *EASL Journal of hepatology*. 2015;62, Supplement 2:192.
- [53] Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1793-7.
- [54] 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 May 15;62(10):1228-34.
- [55] Wyles D, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Martin R, Afdhal NH, et al. Post-treatment resistance analysis of hepatitis C virus from phase II and III clinical trials of ledipasvir/sofosbuvir. *Journal of hepatology*. 2017.

- [56] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [57] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [58] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21.
- [59] Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70-86.
- [60] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-171. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. 14. März 2017.
- [61] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [62] Rodriguez-Torres M, Glass S, Hill J, Freilich B, Hassman D, Di Bisceglie A, et al. P0901: The pan-genotypic NS3/4A protease inhibitor GS-9857 demonstrates potent antiviral activity in patients infected with HCV genotype 1, 2, 3 or 4 in a 3-day monotherapy study. *Journal of hepatology*. 2015;62, Supplement 2:682.
- [63] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Juli 2017.
- [64] Gilead Sciences Inc. European Medicines Agency Validates Gilead's Marketing Authorization Application for Investigational Chronic Hepatitis C Therapy Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX). 20. Januar 2017.
- [65] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [66] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [67] Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *The Journal of infection*. 2006 Apr;52(4):305-8.
- [68] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:707-15.
- [69] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Georg Thieme Verlag Stuttgart/Gesundheitswesen. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [70] Robert Koch-Institut. GBE-Themenheft Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2016.
- [71] Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999 Nov;11(11):1215-20.
- [72] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:53.

- [73] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
- [74] 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 May;21 Suppl 1:5-33.
- [75] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller 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.
- [76] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [77] Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler 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 Feb;60(2):122-5.
- [78] Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *Journal of hepatology*. 1997 Mar;26(3):484-91.
- [79] 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 May;40(5):1866-8.
- [80] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen, Inzidenz und Geschlechterverteilung (2015 und 2016). 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [81] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Altersgruppen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [82] European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC 2010.
- [83] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008 Jan;48(1):148-62.
- [84] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 21. März 2016 – 105/16: Nettozuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern im Jahr 2015 bei 1,1 Millionen. 2016.
- [85] Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Niedrige Seropravalenz von Syphilis und HIV bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2016 Jul;141(14):e128-32.
- [86] Greenaway C, Ma AT, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. Correction: The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12):e0144567.
- [87] Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(11):e0141715.

- [88] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2004-2016. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [89] Robert Koch-Institut. Hepatitis C: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Infektionsschutzgesetz und Meldewesen. Stand: März 2015. URL: [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ\\_Liste\\_HCV.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html) (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [90] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [91] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2016 für Deutschland. 2015. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2> (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [92] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 2015.
- [93] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [94] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [95] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [96] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 2015.
- [97] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [98] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 2014.
- [99] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir. 2017.
- [100] Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: Analyses from drug prescription data, 2010-2015. *Journal of hepatology*. 2017 Feb 09.

- [101] European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 May;2(5):325-36.
- [102] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Kanwal F, Wang X, Roberts M, et al. Poster number #FRI-233: Projection of Patients who Fail Treatment in the Era of Direct-Acting Antivirals. EASL Amsterdam 2017.
- [103] 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 Feb;37(2):205-11.
- [104] 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 Mar;45(5):688-700.
- [105] 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 Aug;48(2):418-31.
- [106] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF17 Bund. Stand: März 2017.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naïve Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	SOF/VEL/VOX: 56 d
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen	SOF/VEL/VOX: 56 oder 84 d
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4- 6 mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL/VOX: 84 d
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naïve/erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>a</sup></i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL/VOX: 84 d
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naïve Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 8 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	LDV/SOF: 56 d

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d RBV: 84 d
OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen	OBV/PTV/r: 56 oder 84 d DSV: 56 oder 84 d
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	SOF:84 oder 168 d RBV: 84 oder 168 d
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF:168 d RBV: 168 d
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d RBV: 84 d
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
OBV/PTV/r+DSV +RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d RBV: 84 d
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d DSV: 84 d
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	SOF: 84 oder 168 d RBV: 84 oder 168 d
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL: 84 d
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF:168 d RBV: 168 d
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	OBV/PTV/r: 84 d RBV: 84 d
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	LDV/SOF: 84 oder 168 d
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF/VEL:168 d RBV:168 d
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich			
<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>a: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/-erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; d: Tage; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Der Fokus der vorliegenden Nutzenbewertung liegt auf der Population der DAA-erfahrenen Patienten, und hierbei insbesondere der Subpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten. Nachfolgend werden die Patienten, die DAA-erfahren sind, aber nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten bezeichnet und Patienten, die DAA-erfahren sind und mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten.

Alle in Tabelle 3-10 angegebenen Behandlungsmodi zu den einzelnen HCV-GT wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Bei den meisten DAA-Therapien besteht zulassungsgemäß zum Teil die Möglichkeit der Veränderung der Therapiedauer und/oder der Zugabe von RBV; im Folgenden werden nur

Therapieoptionen (inklusive Variationen der Therapiedauer und/oder der Zugabe von RBV) berücksichtigt, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind (siehe Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2).

Wenn nicht anders angegeben, folgt die Dosierung von RBV für im Folgenden genannte Regime einem gewichtsabhängigen Schema: Patienten mit einem Körpergewicht unter 75 kg erhalten eine tägliche Gesamtdosis von 1.000 mg, Patienten über 75 kg Körpergewicht erhalten eine tägliche Gesamtdosis von 1.200 mg [4].

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

Die Dauer der Behandlung mit SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) beträgt 8 Wochen für DAA-naive HCV-infizierte Patienten ohne Zirrhose unabhängig vom HCV-GT. Für DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose jeglichen HCV-GT beträgt die Dauer der Behandlung 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Bei DAA-naiven HCV-GT 3-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose kann ebenfalls eine 8-wöchige Therapie erwogen werden.

Für die Therapie von DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose unabhängig vom HCV-GT wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Alle Patienten erhalten einmal täglich SOF/VEL/VOX [5].

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

Die Dauer der Behandlung von DAA-naiven Patienten mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) bei Patienten ohne Zirrhose beträgt gemäß Fachinformation 12 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1 und 4-6 ohne Zirrhose) – mit folgenden Ausnahmen: Bei therapienaiven HCV-GT 1-Patienten ohne Zirrhose kann LDV/SOF für 8 Wochen in Betracht gezogen werden [1].

Bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose beträgt die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) 24 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1 und 4-6 mit kompensierter Zirrhose) – mit folgender Ausnahme: LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].

Die Dauer der Behandlung von DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Patienten mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) beträgt abhängig vom Zirrhose-Status zwischen 12 und 24 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 1 und 4-6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose): Patienten ohne Zirrhose werden im Allgemeinen gemäß Fachinformation für 12 Wochen behandelt. Patienten mit kompensierter Zirrhose werden für 24 Wochen behandelt. Alle Patienten erhalten einmal täglich LDV/SOF [1].

#### **Angaben zum Behandlungsmodus von OBV/PTV/r±DSV±RBV**

Die Dauer der Behandlung von Patienten ohne Zirrhose mit OBV/PTV/r±DSV±RBV beträgt in der Regel 12 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren, NS5A-naiv,

HCV-GT 1a/b und 4 ohne Zirrhose) – mit einer Ausnahme: Nicht vorbehandelte Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose können für 8 Wochen behandelt werden. Die Therapie mit OBV/PTV/r erfolgt für Patienten mit einer HCV-GT 1a-Infektion in Kombination mit DSV und RBV, für Patienten mit einer HCV-GT 1b-Infektion in Kombination mit DSV und bei Patienten mit einer HCV-GT 4-Infektion in Kombination mit RBV [2-4]. Patienten mit unbekanntem HCV-GT 1-Subtyp oder einer gemischten HCV-GT 1-Infektion wird empfohlen, ebenfalls die Dosierungsempfehlungen für HCV-GT 1a zu befolgen [2, 3]. Die Gabe von OBV/PTV/r umfasst jeweils eine tägliche Gesamtdosis von 25 mg/150 mg/100 mg (einmal täglich zwei Gaben) [3]. Die Gabe von DSV erfolgt zweimal täglich bei einer täglichen Gesamtdosis von 500 mg; die Gabe von RBV erfolgt zweimal täglich anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas [2-4].

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

Die Dauer der Behandlung mit SOF/VEL (400 mg/100 mg) beträgt in der Regel 12 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 2 und 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) [6]. Für die Therapie von Patienten bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen, kann eine Therapie mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen erwogen werden [6]. Alle Patienten erhalten einmal täglich SOF/VEL [6].

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

Die Dauer der Behandlung von HCV-GT 2-Patienten mit SOF (400 mg)+RBV beträgt in der Regel 12 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 2, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) – mit einer Ausnahme: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren [7]. Die Dauer der Behandlung von HCV-GT 3-Patienten mit SOF (400 mg)+RBV beträgt in der Regel 24 Wochen (relevante Teilpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose). Alle Patienten erhalten einmal täglich SOF und zweimal täglich RBV anhand des oben genannten gewichtsabhängigen Schemas [7].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>			
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4-6 mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naive/-erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>a</sup></i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
<b>zVT</b>			
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF 8 Wochen <sup>a</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich DSV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	1 x täglich OBV/PTV/r 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
BSC	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich	
<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>a: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX: 56 d	SOF/VEL/VOX: 400 mg/100 mg/ 100 mg/Tag	SOF/VEL/VOX: 56 Tbl./56 DDD
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	SOF/VEL/VOX: 56 oder 84 d	SOF/VEL/VOX: 400 mg/100 mg/ 100 mg/Tag	SOF/VEL/VOX: 56 oder 84 Tbl./56 oder 84 DDD
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4-6 mit komp. Zirrhose	SOF/VEL/VOX: 84 d	SOF/VEL/VOX: 400 mg/100 mg/ 100 mg/Tag	SOF/VEL/VOX: 84 Tbl./84 DDD
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naive/-erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>a</sup></i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6, ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL/VOX: 84 d	SOF/VEL/VOX: 400 mg/100 mg/ 100 mg/Tag	SOF/VEL/VOX: 84 Tbl./84 DDD
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 8 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF:56 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 56 Tbl./ 56 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
OBV/PTV/r +DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d  DSV: 84 d RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag DSV: 500 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tbl./84 DDD DSV:168 Tbl./84 DDD RBV: 420 Tbl./84 DDD

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
OBV/PTV/r+ DSV 8 oder 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 56 oder 84 d  DSV: 56 oder 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag  DSV: 500 mg/Tag	OBV/PTV/r: 112 Tbl. oder 168 Tbl./ 56 DDD oder 84 DDD DSV: 112 Tbl. oder 168 Tbl./ 56 DDD oder 84 DDD
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL: 84 d	SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	SOF/VEL: 84 Tbl./84 DDD
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF: 84 oder 168 d  RBV:84 oder 168 d	SOF: 400 mg/Tag  RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 84 Tbl oder 168 Tbl./ 84 DDD oder 168 DDD  RBV: 420 Tbl. oder 840 Tbl./ 84 DDD oder 168 DDD
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL: 84 d	SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	SOF/VEL: 84 Tbl./84 DDD
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF: 168 d RBV:168 d	SOF: 400 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 168 Tbl./168 DDD RBV: 840 Tbl./168 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
OBV/PTV/r+ RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d  RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tbl./84 DDD RBV: 420 Tbl./84 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
OBV/PTV/r +DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d  DSV: 84 d RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag DSV: 500 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tbl./84 DDD  DSV:168 Tbl./84 DDD RBV: 420 Tbl./84 DDD
OBV/PTV/r +DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d  DSV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag DSV: 500 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tbl./84 DDD  DSV: 168 Tbl./84 DDD
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL: 84 d	SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	SOF/VEL: 84 Tbl./84 DDD
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF: 84 oder 168 d  RBV: 84 oder 168 d	SOF: 400 mg/Tag  RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 84 Tbl oder 168 Tbl./ 84 DDD oder 168 DDD RBV: 84 Tbl. oder 168 Tbl./ 84 DDD oder 168 DDD
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL: 84 d	SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag	SOF/VEL: 84 Tbl./84 DDD
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF: 400 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	SOF: 168 Tbl./168 DDD RBV: 840 Tbl./168 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
OBV/PTV/r+ RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	OBV/PTV/r: 84 d  RBV: 84 d	OBV/PTV/r: 25 mg/150 mg/ 100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	OBV/PTV/r: 168 Tbl./84 DDD  RBV: 420 Tbl./84 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84-168 Tbl./ 84 oder 168 DDD
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	SOF/VEL:168 d RBV:168 d	SOF/VEL: 400 mg/100 mg/Tag RBV: 1.000 mg/Tag	SOF/VEL: 168 Tbl./168 DDD RBV: 840 Tbl./168 DDD
BSC	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; d: Tage; DDD: Defined Daily Dose; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und den von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der Defined Daily Dose (DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen (ATC/DDD)-Klassifikation entnommen [8]. Die Auswahl der für die Berechnung zugrunde gelegten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der günstigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL/VOX (zbAM)**

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL/VOX einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg/100 mg/100 mg verabreicht [5]. Die amtliche DDD für SOF/VEL/VOX steht bislang noch nicht fest, daher werden die Angaben aus der Fachinformation zugrunde gelegt.

***8-wöchige Therapie***

Die Tagesdosis von 400 mg/100 mg/100 mg wird bei einer Therapiedauer von 8 Wochen an 56 Tagen verabreicht (entspricht 56 Tabletten). Die 8-wöchige Therapie wird unabhängig vom HCV-GT für alle DAA-naiven Patienten ohne Zirrhose empfohlen [5].

***8- oder 12-wöchige Therapie***

Die Tagesdosis von 400 mg/100 mg/100 mg wird bei einer Therapiedauer von 8 Wochen an 56 Tagen sowie bei einer Therapiedauer von 12 Wochen an 84 Tagen verabreicht (entspricht 56/84 Tabletten). Die 12-wöchige Therapie wird unabhängig vom HCV-GT für alle DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen. Eine 8-wöchige Therapie kann für DAA-naive HCV-GT 3 Patienten mit kompensierter Zirrhose ebenfalls erwogen werden [5].

***12-wöchige Therapie***

Die Tagesdosis von 400 mg/100 mg/100 mg wird bei einer Therapiedauer von 12 Wochen an 84 Tagen verabreicht (entspricht 84 Tabletten). Die 12-wöchige Therapie wird für alle DAA-naiven HCV-GT 1, 2 und 4-6-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose empfohlen sowie für alle DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patientenpopulationen unabhängig von Zirrhosestatus und HCV-GT [5].

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF (zVT)**

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

***8-wöchige Therapie***

- relevante Patientenpopulation: therapienaiv, HCV-GT 1, ohne Zirrhose

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

***12- oder 24-wöchige Therapie***

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 1 und 4-6, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

1 Tablette pro Behandlungstag\*84 oder 168 Behandlungstage im Jahr/1 Tablette = 84 oder 168 DDD. Dies entspricht 84 oder 168 Tabletten für eine 12- oder 24-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r (zVT)**

Gemäß Fachinformation wird OBV/PTV/r einmal täglich (2 Tabletten à 12,5 mg/75 mg/50 mg) in einer Gesamtdosis von 25 mg/150 mg/100 mg verabreicht [3]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung - Standarddosis: 2) erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulationen und der empfohlenen Therapiedauer.

**12-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1a und 4, ohne Zirrhose; DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 1a/b und 4 ohne Zirrhose

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

**8- oder 12-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1b, ohne Zirrhose

2 Tabletten pro Behandlungstag\*56 oder 84 Behandlungstage im Jahr/2 Tabletten = 56 oder 84 DDD. Dies entspricht 112 oder 168 Tabletten für eine 8- oder 12-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von DSV (zVT)**

Gemäß Fachinformation wird DSV zweimal täglich (je 1 Tablette à 250 mg) in einer Gesamtdosis von 500 mg verabreicht [2]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 500 mg) erfolgt unter Berücksichtigung der empfohlenen Therapiedauer.

**12-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1a, ohne Zirrhose; DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 1a/b, ohne Zirrhose

500 mg (2 Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/500 mg = 84 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 12-wöchige Therapie.

**8- oder 12-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, HCV-GT 1b, ohne Zirrhose

500 mg (2 Tabletten) pro Behandlungstag\*56-84 Behandlungstage im Jahr/500 mg = 56-84 DDD. Dies entspricht 112-168 Tabletten für eine 8- oder 12-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL (zVT)**

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg/100 mg (1 Tablette à 400 mg/100 mg) verabreicht [6]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung – Standarddosis: 1) erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulationen und der empfohlenen Therapiedauer.

**12-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 2 und 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

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

**24-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-erfahren + NS5A-erfahren, HCV-GT 1-6, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

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

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF (zVT)**

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

**12- oder 24-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 2, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

400 mg (1 Tablette) pro Behandlungstag\*84 oder 168 Behandlungstage im Jahr/400 mg = 84 oder 168 DDD. Dies entspricht 84 oder 168 Tabletten für eine 12- oder 24-wöchige Therapie.

**24-wöchige Therapie**

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

400 mg (1 Tablette) pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr/400 mg = 168 DDD. Dies entspricht 168 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV (zVT)**

RBV wird in Kombination mit DAA in gewichtsabhängiger Dosierung verabreicht. Gemäß Fachinformation von RBV<sup>11</sup> variiert die Dosierung wie folgt: 1.000 mg/Tag bei Patienten <75 kg, beziehungsweise 1.200 mg/Tag bei Patienten ≥75 kg Körpergewicht [4]. Die Gabe von RBV (1 Tablette à 200 mg) erfolgt zweimal täglich: Bei einer täglichen Gesamtdosis von 1.000 mg, zwei Tabletten morgens sowie drei Tabletten abends, bei einer täglichen Gesamtdosis von 1.200 mg, jeweils drei Tabletten morgens und abends. Zur Berechnung des

---

<sup>11</sup> Zugrunde gelegt wurde die Fachinformation von Copegus® [4]

Therapieverbrauchs wird ein Durchschnittsgewicht von 70 kg angenommen, somit kann im Allgemeinen eine tägliche Dosis von 1.000 mg (5 Tabletten à 200 mg) für den Verbrauch von RBV angenommen werden. Dieses Vorgehen wurde so auch vom G-BA im Beschluss zu SOF/VEL umgesetzt [9].

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

#### ***12-wöchige Therapie***

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 1a und 4, ohne Zirrhose

1.000 mg (5 Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr/1.000 mg = 84 DDD. Dies entspricht 420 Tabletten für eine 12-wöchige Therapie.

#### ***12- oder 24-wöchige Therapie***

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 2, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

1.000 mg (5 Tabletten) pro Behandlungstag\*84 oder 168 Behandlungstage im Jahr/1.000 mg = 84 oder 168 DDD. Dies entspricht 420 oder 840 Tabletten für eine 12- oder 24-wöchige Therapie.

#### ***24-wöchige Therapie***

- relevante Patientenpopulationen: DAA-naiv, DAA-erfahren + NS5A-naiv, HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose; DAA-erfahren + NS5A-erfahren, HCV-GT 1-6, ohne oder mit kompensierter Zirrhose

1.000 mg (5 Tabletten) pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr/1.000 mg = 168 DDD. Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von BSC ist patientenindividuell unterschiedlich.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>zbAM</b>		
SOF/VEL/VOX (Vosevi <sup>®</sup> 400 mg/100 mg/100 mg x 28 Tbl.)	22.260,88 €	20.991,06 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 1.268,05 € <sup>c</sup> )
<b>zVT</b>		
LDV/SOF (Harvoni <sup>®</sup> 90 mg/400 mg x 28 Tbl.)	17.666,23 €	17.664,46 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,00 € <sup>c</sup> )
OBV/PTV/r (Viekirax <sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg x 56 Tbl.)	15.924,68 €	15.016,72 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 906,19 € <sup>c</sup> )
DSV (Exviera <sup>®</sup> 250 mg x 56 Tbl.)	1.554,04 €	1.466,79 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 85,48 € <sup>c</sup> )
SOF/VEL (Epclusa <sup>®</sup> 400 mg/100 mg x 28 Tbl.)	18.851,40 €	18.849,63 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 0,00 € <sup>c</sup> )
SOF (Sovaldi <sup>®</sup> 400 mg x 28 Tbl.)	16.808,56 €	15.850,12 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 956,67 € <sup>c</sup> )
RBV (Copegus <sup>®</sup> 200 mg x 112 Tbl.)	673,14 €	551,26 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 120,11 € <sup>c</sup> )
RBV (Copegus <sup>®</sup> 200 mg x 168 Tbl.)	1.004,21 €	822,27 € (1,77 € <sup>b</sup> ; 180,17 € <sup>c</sup> )
BSC	Patientenindividuell unterschiedlich	
Stand: Lauer-Taxe 1. Juni 2017		
a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V		
b: Rabatt nach § 130 SGB V		
c: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers		
/r: Geboostert mit Ritonavir; AMG: Arzneimittelgesetz; BSC: Best Supportive Care; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Die Angaben in Tabelle 3-13 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-12) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-13) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

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

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

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

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

Der Apothekenabgabepreis von Harvoni<sup>®</sup> (LDV/SOF, 90 mg/400 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 17.666,23 € (inkl. 19% MwSt.) [10]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 € – wurde abgelöst) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 17.664,46 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Harvoni<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 630,87 € (gerundeter Wert) = 17.664,46 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

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

Der Apothekenabgabepreis von Viekirax<sup>®</sup> (OBV/PTV/r, 12,5 mg/75 mg/50 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 56 Tabletten beträgt 15.924,68 € (inkl. 19% MwSt.) [10]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers:

906,19 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15.016,72 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Viekirax<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 268,16 € (gerundeter Wert) = 15.016,72 € pro Packung/56 Tabletten ermittelt.

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

Der Apothekenabgabepreis von Exviera<sup>®</sup> (DSV, 250 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 56 Tabletten beträgt 1.554,04 € (inkl. 19% MwSt.) [10]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 85,48 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1.466,79 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Exviera<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 26,19 € (gerundeter Wert) = 1.466,79 € pro Packung/56 Tabletten ermittelt.

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

Der Apothekenabgabepreis von Epclusa<sup>®</sup> (SOF/VEL, 400 mg/100 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 18.851,40 € (inkl. 19% MwSt.) [10]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 € – wurde abgelöst) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 18.849,63 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Epclusa<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 673,20 € (aufgerundeter Wert) = 18.849,63 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

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

Der Apothekenabgabepreis von Sovaldi<sup>®</sup> (SOF, 400 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten beträgt 16.808,56 € (inkl. 19% MwSt.) [10]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €; Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 956,67 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15.850,12 € pro Packung.

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

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

Der Apothekenabgabepreis von Copegus<sup>®</sup> (RBV, 200 mg pro Tablette) beträgt 673,14 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 112 Tabletten sowie 1.004,21 € für eine Packungsgröße von 168 Tabletten [10]. Bei einer Packungsgröße von 112 Tabletten ergibt sich für die GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 120,11 €) ein Packungspreis von 551,26 €. Bei einer Packungsgröße von 168 Tabletten ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 €, Pflichtrabatt des

pharmazeutischen Unternehmers: 180,17 €) ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 822,27 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Copegus® wurden die Kosten pro Tablette mit 4,92 € (gerundeter Wert) = 551,26 € pro Packung/112 Tabletten ermittelt.

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

Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von RBV über einen Zeitraum von 12 Wochen (420 Tabletten à 200 mg RBV gesamt) einschließen, wurde eine Zusammenstellung von 336 Tabletten aus 2 Packungen à 168 Tabletten sowie von 84 Tabletten aus 1 Packung à 112 Tabletten angenommen.

Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von RBV über einen Zeitraum von 24 Wochen (840 Tabletten à 200 mg RBV gesamt) einschließen, wurde eine Zusammenstellung von 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

### Berechnung der Jahresarzneimittelkosten

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

Im Folgenden werden die Kosten der Arzneimitteltherapie basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und zu den Arzneimittelkosten ermittelt. Die Vorgehensweise bei der Berechnung des jeweiligen Therapieschemas wird in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittskosten des zbAM und der zVT

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>zbAM</b>			
<i>DAA-naïve Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
<b>SOF/VEL/VOX 8 Wochen</b>			<b>41.982,12 €</b>
SOF/VEL/VOX (28 Tbl.)	749,68 €	56 Tbl. (2)	41.982,12 €
<b>SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen</b>			<b>41.982,12 €-62.973,18 €</b>
<i>8 Wochen</i>			
SOF/VEL/VOX (28 Tbl.)	749,68 €	56 Tbl. (2)	41.982,12 €
<i>12 Wochen</i>			
SOF/VEL/VOX (28 Tbl.)	749,68 €	84 Tbl. (3)	62.973,18 €
<b>SOF/VEL/VOX 12 Wochen</b>			<b>62.973,18 €</b>
SOF/VEL/VOX (28 Tbl.)	749,68 €	84 Tbl. (3)	62.973,18 €

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naive/erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>c</sup></i>			
<b>SOF/VEL/VOX 12 Wochen</b> SOF/VEL/VOX (28 Tbl.)	749,68 €	84 Tbl. (3)	<b>62.973,18 €</b> 62.973,18 €
<b>zVT</b>			
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
<b>LDV/SOF 8 Wochen<sup>d</sup></b> LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	56 Tbl. (2)	<b>35.328,92 €</b> 35.328,92 €
<b>LDV/SOF 12 oder 24 Wochen<sup>d</sup></b> <i>12 Wochen</i> LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	84 Tbl. (3)	<b>52.993,38 €-105.986,76 €</b> 52.993,38 €
<i>24 Wochen</i> LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	168 Tbl. (6)	
<b>OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen<sup>e</sup></b> <i>8 Wochen</i> OBV/PTV/r (56 Tbl.) DSV (56 Tbl.)	268,16 € 26,19 €	112 Tbl. (2) 112 Tbl. (2)	<b>32.967,02 €-49.450,53 €</b> 32.967,02 € 30.033,44 € 2.933,58 €
<i>12 Wochen</i> OBV/PTV/r (56 Tbl.) DSV (56 Tbl.)	268,16 € 26,19 €	168 Tbl. (3) 168 Tbl. (3)	
<b>OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen<sup>f</sup></b> OBV/PTV/r (56 Tbl.) RBV (112 Tbl.) RBV (168 Tbl.)	268,16 € 4,92 € 4,89 €	168 Tbl. (3) 84 Tbl. (1) 336 Tbl. (2)	<b>47.245,96 €</b> 45.050,16 € 551,26 € 1.644,54 €
<b>OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen<sup>f</sup></b> OBV/PTV/r (56 Tbl.) DSV (56 Tbl.) RBV (112 Tbl.) RBV (168 Tbl.)	268,16 € 26,19 € 4,92 € 4,89 €	168 Tbl. (3) 168 Tbl. (3) 84 Tbl. (1) 336 Tbl. (2)	<b>51.646,33 €</b> 45.050,16 € 4.400,37 € 551,26 € 1.644,54 €
<b>SOF+RBV 24 Wochen</b> SOF (28 Tbl.) RBV (168 Tbl.)	566,08 € 4,89 €	168 Tbl. (6) 840 Tbl. (5)	<b>99.212,07 €</b> 95.100,72 € 4.111,35 €

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>SOF+RBV 12 oder 24 Wochen<sup>f</sup></b>			<b>49.746,16 €-99.212,07 €</b>
<i>12 Wochen</i>			<i>49.746,16 €</i>
SOF (28 Tbl.)	566,08 €	84 Tbl. (3)	47.550,36 €
RBV (112 Tbl.)	4,92 €	84 Tbl. (1)	551,26 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	336 Tbl. (2)	1.644,54 €
<i>24 Wochen</i>			<i>99.212,07 €</i>
SOF (28 Tbl.)	566,08 €	168 Tbl. (6)	95.100,72 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	840 Tbl. (5)	4.111,35 €
<b>SOF/VEL 12 Wochen</b>			<b>56.548,89 €</b>
SOF/VEL (28 Tbl.)	673,20 €	84 Tbl. (3)	56.548,89 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
<b>LDV/SOF 12 oder 24 Wochen<sup>d</sup></b>			<b>52.993,38 €-105.986,76 €</b>
<i>12 Wochen</i>			
LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	84 Tbl. (3)	52.993,38 €
<i>24 Wochen</i>			
LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	168 Tbl. (6)	105.986,76 €
<b>OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen</b>			<b>49.450,53 €</b>
OBV/PTV/r (56 Tbl.)	268,16 €	168 Tbl. (3)	45.050,16 €
DSV (56 Tbl.)	26,19 €	168 Tbl. (3)	4.400,37 €
<b>OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen<sup>f</sup></b>			<b>47.245,96 €</b>
OBV/PTV/r (56 Tbl.)	268,16 €	168 Tbl. (3)	45.050,16 €
RBV (112 Tbl.)	4,92 €	84 Tbl. (1)	551,26 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	336 Tbl. (2)	1.644,54 €

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen<sup>f</sup></b>			<b>51.646,33 €</b>
OBV/PTV/r (56 Tbl.)	268,16 €	168 Tbl. (3)	45.050,16 €
DSV (56 Tbl.)	26,19 €	168 Tbl. (3)	4.400,37 €
RBV (112 Tbl.)	4,92 €	84 Tbl. (1)	551,26 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	336 Tbl. (2)	1.644,54 €
<b>SOF+RBV 12 oder 24 Wochen<sup>f</sup></b>			<b>49.746,16 €-99.212,07 €</b>
<i>12 Wochen</i>			<i>49.746,16 €</i>
SOF (28 Tbl.)	566,08 €	84 Tbl. (3)	47.550,36 €
RBV (112 Tbl.)	4,92 €	84 Tbl. (1)	551,26 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	336 Tbl. (2)	1.644,54 €
<i>24 Wochen</i>			<i>99.212,07 €</i>
SOF (28 Tbl.)	566,08 €	168 Tbl. (6)	95.100,72 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	840 Tbl. (5)	4.111,35 €
<b>SOF+RBV 24 Wochen</b>			<b>99.212,07 €</b>
SOF (28 Tbl.)	566,08 €	168 Tbl. (6)	95.100,72 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	840 Tbl. (5)	4.111,35 €
<b>LDV/SOF 12 oder 24 Wochen<sup>d</sup></b>			<b>52.993,38 €-105.986,76 €</b>
<i>12 Wochen</i>			
LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	84 Tbl. (3)	52.993,38 €
<i>24 Wochen</i>			
LDV/SOF (28 Tbl.)	630,87 €	168 Tbl. (6)	105.986,76 €
<b>SOF/VEL 12 Wochen</b>			<b>56.548,89 €</b>
SOF/VEL (28 Tbl.)	673,20 €	84 Tbl. (3)	56.548,89 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
<b>SOF/VEL+RBV 24 Wochen</b>			<b>117.209,13 €</b>
SOF/VEL (28 Tbl.)	673,20 €	168 Tbl. (6)	113.097,78 €
RBV (168 Tbl.)	4,89 €	840 Tbl. (5)	4.111,35 €

Therapie (Packungsgröße)	Kosten pro Tablette <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten (ΔPackungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>b</sup>
<b>BSC</b>	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Zur Angabe der Kosten pro Tablette/Fertigspritze werden gerundete Werte dargestellt.</p> <p>b: Die Berechnung der Jahresarzneimittelkosten erfolgt anhand der Anzahl der für das jeweilige Regime benötigten Packungen.</p> <p>c: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>d: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>e: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>f: Durch die variable Behandlungsdauer ergeben sich für RBV verschiedene Möglichkeiten die erforderliche Anzahl an Tabletten aus unterschiedlichen Packungsgrößen zusammenzustellen. Zur Berechnung der Jahresarzneimittelkosten wurden bei der Auswahl der Packungsgrößen jeweils nur die kürzeste sowie die längste Therapiedauer berücksichtigt.</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4- 6 mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naive/erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>a</sup></i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 8 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-erfahrene Patienten, HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	keine	k. A.	k. A.

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
BSC	HCV-GT 1 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; k. A.: Keine Angabe; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zbAM und der zVT regelhaft unterschiedlich sind.

Entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen von Vosevi<sup>®</sup>, Harvoni<sup>®</sup>, Epclusa<sup>®</sup>, Viekirax<sup>®</sup>, Exviera<sup>®</sup>, Sovaldi<sup>®</sup> sowie Copegus<sup>®</sup> [1-4, 6, 7] bestehen bei der Anwendung keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Daher sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
nicht zutreffend	k. A.
k. A: Keine Angabe	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es bestehen bei der Anwendung des zbAM und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1-7]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4-6 mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<i>DAA-erfahrene (NS5A-naive/erfahrene) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose<sup>a</sup></i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 8 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+DSV+ RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+DSV+ RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
BSC	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Da sich für die Patientenpopulation der DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose erst in Abschnitt 3.3.5 aufgrund des Vorbehandlungsstatus sowie des HCV-GT Unterschiede in den Jahrestherapiekosten ergeben, wird diese Population in den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 zusammengefasst dargestellt.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>zbAM</b>			
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	41.982,12 €	2.540.234.647,75 € <sup>d</sup> Bereich: 1.905.176.628,67 €- 3.175.293.768,87 € <sup>e</sup>
SOF/VEL/VOX 8 oder 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	41.982,12 €- 62.973,18 €	34.873.759,92 €- 52.310.639,88 € <sup>d</sup> Bereich: 26.155.228,10 €- 65.387.886,59 € <sup>e</sup>
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1, 2, 4-6 mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	110.430.967,60 € <sup>d</sup> Bereich: 82.823.363,45 €- 138.038.571,75 € <sup>e</sup>
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose <sup>c</sup>	62.973,18 €	4.411.428,69 € <sup>d</sup> Bereich: 3.308.847,03 € - 5.514.561,37 € <sup>e</sup>
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne Zirrhose <sup>c</sup>	62.973,18 €	17.237.963,43 € <sup>d</sup> Bereich: 12.928.472,57 €- 21.546.903,27 € <sup>e</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose <sup>c</sup>	62.973,18 €	830.931,11 € <sup>d</sup> Bereich: 623.198,33 €- 1.039.214,90 € <sup>e</sup>
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	62.973,18 €	159.714.547,03 € <sup>d</sup> Bereich: 119.786.323,53 €- 199.644.423,57 € <sup>e</sup>
<b>zVT</b>			
<i>DAA-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF 8 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 1 ohne Zirrhose	35.328,92 €	1.266.559.755,59 € <sup>d</sup> Bereich: 949.919.893,97 €- 1.583.199.617,20 € <sup>e</sup>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	185.859.839,65 €- 1.927.283.712,53 € <sup>d,g</sup> Bereich: 139.395.111,59 €- 2.409.104.756,59 € <sup>e,g</sup>
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	51.646,33 €	864.326.897,48€ <sup>d</sup> Bereich: 648.245.173,11 €- 1.080.408.169,95 € <sup>e</sup>
OBV/PTV/r+DSV 8 oder 12 Wochen <sup>h</sup>	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	32.967,02 €- 49.450,53 €	634.583.404,24 €- 951.875.106,36 € <sup>d</sup> Bereich: 475.937.697,41 €- 1.189.844.099,30 € <sup>e</sup>
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	276.517.568,98€ <sup>d</sup> Bereich: 207.388.176,73 €- 345.646.961,22 € <sup>e</sup>

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	49.746,16 €- 99.212,07 €	243.253.001,59 €- 485.135.612,91 € <sup>d</sup> Bereich: 182.439.751,19 €- 606.419.516,14 € <sup>e</sup>
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	1.021.171.518,83 € <sup>d</sup> Bereich: 765.878.515,42 €- 1.276.464.522,24€ <sup>e</sup>
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	99.212,07 €	1.791.592.022,55 € <sup>d</sup> Bereich: 1.343.693.799,89 €- 2.239.490.245,21 € <sup>e</sup>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	10.932.931,74 €- 113.370.393,88 € <sup>d,g</sup> Bereich: 8.199.930,65 €- 141.713.571,96 € <sup>e,g</sup>
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	47.245,96 €	101.074.758,66 € <sup>d</sup> Bereich: 75.806.379,05 €- 126.343.965,08 € <sup>e</sup>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	274.505,71 €- 2.844.287,19 € <sup>d,g</sup> Bereich: 205.879,28 €- 3.555.127,14€ <sup>e,g</sup>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	274.505,71 €- 2.844.287,19 € <sup>d,g</sup> Bereich: 205.879,28 €- 3.555.127,14€ <sup>e,g</sup>
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
OBV/PTV/r+DSV+RBV 12 Wochen	HCV-GT 1a ohne Zirrhose	51.646,33 €	0,00 €
OBV/PTV/r+DSV 12 Wochen	HCV-GT 1b ohne Zirrhose	49.450,53 €	0,00 €
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	3.961.391,12 € <sup>d</sup> Bereich: 2.971.290,74 €- 4.951.986,30 € <sup>e</sup>
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	HCV-GT 2 ohne oder mit komp. Zirrhose	49.746,16 €- 99.212,07 €	3.484.842,87 €- 6.950.053,53 € <sup>d</sup> Bereich: 2.613.849,79 € - 8.688.000,97 € <sup>e</sup>
SOF/VEL 12 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	56.548,89 €	16.225.573,01 € <sup>d</sup> Bereich: 12.169.179,76 €- 20.281.966,26 € <sup>e</sup>
SOF+RBV 24 Wochen	HCV-GT 3 ohne oder mit komp. Zirrhose	99.212,07 €	28.466.919,25 € <sup>d</sup> Bereich: 21.350.189,43 €- 35.583.649,06 € <sup>e</sup>
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
OBV/PTV/r+RBV 12 Wochen	HCV-GT 4 ohne Zirrhose	47.245,96 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 5 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen <sup>f</sup>	HCV-GT 6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	0,00 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
SOF/VEL+RBV 24 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	117.209,13 €	297.269.458,29 € <sup>d</sup> Bereich: 222.952.862,90 €- 371.589.130,42 € <sup>e</sup>

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
BSC	HCV-GT 1-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zbAM behandelt werden.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass die Populationen der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion zu 100% mit einer NS5A-haltigen Therapie behandelt wurden (siehe Tabelle 3-8). Daher werden hier nur die Zahlen für die DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose angegeben.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenz von 0,4% (siehe 3.2.3); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.</p> <p>e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,3 und 0,5% (siehe 3.2.3); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC der GT 1-6.</p> <p>f: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion vom HCV-GT 1 in Betracht gezogen werden. Bei Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen. LDV/SOF für 12 Wochen kann in dieser Population bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>g: Da ein Anteil der Patienten ohne Zirrhose von 95,4% und von 4,6% für Patienten mit komp. Zirrhose angenommen wird (siehe Tabelle 3-8) ergeben sich höhere Kosten für die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose als für die 24-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten GKV insgesamt werden daher als untere Jahrestherapiekosten die 24-wöchige Behandlung mit LDV/SOF der Patienten mit komp. Zirrhose und für die obere Spanne die 12-wöchige Therapie mit LDV/SOF der Patienten ohne Zirrhose angenommen.</p> <p>h: Eine 8-wöchige Therapie mit OBV/PTV/r+DSV kann bei nicht vorbehandelten Patienten mit HCV-GT 1b mit minimaler bis moderater Fibrose in Betracht gezogen werden [2, 3].</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; BSC: Best Supportive Care; CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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.*

**Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen**

Im Folgenden werden die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit SOF/VEL/VOX kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

***Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin***

Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Beispiele: Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam) [11], ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile.

***Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin, Rifabutin***

Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiele: Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) [12], und die Tuberkulose in Deutschland zudem sehr selten ist (7,3 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner) [13], ergibt sich keine relevante Einschränkung der Verordnungsanteile.

***Pflanzliche Präparate: Johanniskraut***

Da zur Behandlung der Depression alternative Antidepressiva zur Verfügung stehen (Beispiele: Sertralin, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram), ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile [14].

Insgesamt ergeben sich hier aufgrund der verfügbaren alternativen Therapieoptionen durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

**Therapieabbrüche**

Bei den im Dossier dargestellten, relevanten Studien zu DAA-naiven und DAA-erfahrenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (POLARIS-1, POLARIS-2, POLARIS-3, POLARIS-4 und TRILOGY-3) wurden sehr geringe Abbruchraten zwischen 0,0%-0,8% (gerundete Werte) über alle HCV-GT hinweg beobachtet. Daher wird im klinischen Alltag von einer Abbruchrate von 0% ausgegangen.

**Marktanteile**

Neben den Kontraindikationen und der Anzahl an Therapieabbrüchen sind für die Berechnung der tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile im vorliegenden Fall primär mögliche alternative Therapieoptionen zu beachten.

Für DAA-naive Patienten<sup>12</sup> hingegen stehen je nach Genotyp verschiedene therapeutische Alternativen zur Verfügung; dabei gibt es die meisten Optionen für die HCV-GT 1 und 4 (LDV/SOF, SOF/VEL, OBV/PTV/r±DSV±RBV, EBR/GZR) während die Therapie-

---

<sup>12</sup> Die Population der DAA-naiven Patienten umfasst sowohl therapienaive Patienten als auch Patienten, die ausschließlich mit (PEG-)IFN±RBV vorbehandelt sind und die auf diese Therapie versagt haben. Die Anzahl der DAA-naiven Patienten setzt sich daher aus den Anteilen dieser beiden Patientengruppen zusammen.

Alternativen bei HCV-GT 2 mit SOF/VEL oder SOF+RBV und HCV-GT 3 mit SOF/VEL, SOF/DCV oder SOF+RBV über 24 Wochen noch immer eher limitiert sind. Bis anhin nach wie vor tendenziell problematisch ist die Behandlung von DAA-naiven Patienten mit HCV-GT 3 und kompensierter Zirrhose. Vor diesem Hintergrund ist der Einsatz von SOF/VEL/VOX bei DAA-naiven Patienten mit unter 1% als generell eher gering einzuschätzen; dieser ist vermutlich weitgehend beschränkt auf Patienten mit dem schwerer zu therapierenden HCV-GT 3 und kompensierter Zirrhose. Da die erwarteten Versorgungsanteile in der Population der DAA-naiven Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion schwer quantifizierbar sind, gehen wir hier von einem Marktanteil von unter 1% aus.

Da für die Population der DAA-erfahrenen Patienten<sup>13</sup> nur wenige Optionen mit zumeist unzureichender klinischer Evidenz zur Verfügung stehen, wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz von SOF/VEL/VOX in dieser Patientenpopulation gerechnet; dies gilt zum einen vor allem für DAA-erfahrene Patienten mit HCV-GT3 und zum anderen insbesondere für die Patienten nach Vortherapie mit einem NS5A-Inhibitor. Hinsichtlich der NS5A-Therapieerfahrung wird davon ausgegangen, dass die Populationen der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion zu 100% mit einer NS5A-haltigen Therapie behandelt wurden (siehe Tabelle 3-8); für Patienten mit HCV-GT 2 wird davon ausgegangen, dass etwa 46% NS5A-vorbehandelt sind und für Patienten mit HCV-GT 3 wird von einer NS5A-Vorbehandlungsrate von 80% ausgegangen. Vor diesem Hintergrund erfolgen Zahlenangaben für die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Patienten nur für die Patienten mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion.

### **Zusammenfassung**

Bei den DAA-naiven Patienten wird vor dem Hintergrund der nicht quantifizierbaren Population somit von einem Marktanteil von unter 1% ausgegangen. Bei den DAA-erfahrenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose wird erwartet, dass im ersten Jahr (2017) etwa 25%, 2018 ca. 45% und im Folgejahr etwa 40% im Jahresmittel auf SOF/VEL/VOX eingestellt werden (Basis der Berechnung: Gesamtanzahl DAA-erfahrene Patienten mit Therapieversagen). Bei den DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose wird erwartet, dass in den Jahren 2017, 2018 und im Folgejahr jeweils etwa 70% im Jahresmittel auf SOF/VEL/VOX eingestellt werden (Basis der Berechnung: Gesamtanzahl DAA-erfahrene Patienten mit Therapieversagen).

---

<sup>13</sup> Die Population der DAA-erfahrenen Patienten umfasst ausschließlich die Patienten, bei denen die DAA-Behandlung versagt hat, respektive eine SVR nicht erreicht wurde – die Patienten, bei denen die DAA-Behandlung zu einer Heilung geführt hat, bedürfen naturgemäß somit keiner weiteren Therapie.

### Reduzierte Patientenzahlen aufgrund der Versorgungsanteile

In Tabelle 3-19 ist dargestellt, inwieweit sich die in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Zahlen der GKV-Patienten für die Zielpopulation durch die tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile reduzieren.

Tabelle 3-19: Reduktion der Patientenpopulation unter Berücksichtigung von Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteilen

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl) <sup>a</sup>
2017: Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3, komp. Zirrhose) erwarteter Versorgungsanteil: 0,25%	159
2017: Anzahl der DAA-erfahrenen Versager erwarteter Versorgungsanteil: 25,00%	723
○ Davon NS5A-naive Versager mit HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3) erwarteter Versorgungsanteil: 30,00% <sup>b</sup>	217
○ Davon NS5A-erfahrene Versager mit HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose erwarteter Versorgungsanteil: 70,00%	506
2018: Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3, komp. Zirrhose) erwarteter Versorgungsanteil: 0,40%	254
2018: Anzahl der DAA-erfahrenen Versager erwarteter Versorgungsanteil: 45,00%	1.302
○ Davon NS5A-naive Versager mit HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3) erwarteter Versorgungsanteil: 30,00% <sup>b</sup>	391
○ Davon NS5A-erfahrene Versager mit HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose erwarteter Versorgungsanteil: 70,00%	911
2019: Anzahl der DAA-naiven erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3, komp. Zirrhose) erwarteter Versorgungsanteil: 0,30%	190
2019: Anzahl der DAA-erfahrenen Versager erwarteter Versorgungsanteil: 40,00%	1.157
○ Davon NS5A-naive Versager mit HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (primär GT 3) erwarteter Versorgungsanteil: 30,00% <sup>b</sup>	347

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl) <sup>a</sup>
○ Davon NS5A-erfahrene Versager mit HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose erwarteter Versorgungsanteil: 70,00%	810
a: Gerundete Werte b: Es wird davon ausgegangen, dass die Populationen der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion zu 100% mit einer NS5A-haltigen Therapie behandelt wurden (siehe Tabelle 3-8). Daher werden hier nur die Patientenzahlen für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Versager mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion angegeben. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; NS: Nichtstruktur-Protein	

*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.*

Auf Basis der zu erwartenden Versorgungsanteile ergeben sich die in Tabelle 3-20 dargestellten Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

Tabelle 3-20: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile-Zielpopulation

Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten 2017	Jahrestherapiekosten 2018	Jahrestherapiekosten 2019
DAA-naive Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit komp. Zirrhose (primär GT 3, komp. Zirrhose)	6.656.800,53 €	10.650.880,85 €	7.988.160,64 €
DAA-erfahrene NS5A-naive Versager mit HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup> (primär GT 3)	13.664.615,27 €	24.596.307,48 €	21.863.384,43 €
DAA-erfahrene NS5A-erfahrene Patienten mit einer HCV-GT 1-6-Infektion ohne oder mit komp. Zirrhose	31.884.102,30 €	57.391.384,13 €	51.014.563,67 €
a: Es wird davon ausgegangen, dass die Populationen der DAA-erfahrenen erwachsenen Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion zu 100% mit einer NS5A-haltigen Therapie behandelt wurden (siehe Tabelle 3-8). Daher werden hier nur die Zahlen für die DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Versager mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion angegeben. DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; NS: Nichtstruktur-Protein			

### 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 zur Dosierung und den Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen [1-7]. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version) [10].

### **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] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni<sup>®</sup> 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand der Information: März 2017.
- [3] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax<sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand der Information: März 2017.
- [4] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus<sup>®</sup> 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi<sup>®</sup> 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Juli 2017.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa<sup>®</sup> 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Mai 2017.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Februar 2017.

- [8] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Erstellt vom GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Hrsg: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2017.
- [9] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
- [10] Lauer-Taxe online. 2017.
- [11] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2017.
- [12] Robert Koch-Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte – Tuberkulose, Stand: Februar 2013. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Tuberkulose.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html) (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [13] Robert Koch-Institut. RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2015. 2016.
- [14] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie der Depression, 2. Auflage, Juli 2006.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von SOF/VEL/VOX (Vosevi®) [1].

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

Die Behandlung mit Vosevi sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC-Virusinfektion hat.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosis von Vosevi ist die Einnahme einer Tablette pro Tag mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die empfohlene Behandlungsdauer für alle HCV-GT wird in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Behandlungsdauern für Vosevi für alle HCV-GT

Patientengruppe	Behandlungsdauer
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen  8 Wochen können bei Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 3 in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
DAA-vorbehandelte Patienten <sup>a</sup> ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen

a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: DCV, DSV, EBR, GZR, LDV, OBV, PTV, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).  
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir

### *Versäumte Dosis*

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

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vosevi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation) wurde nicht untersucht.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Vosevi wird nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT Klasse B oder C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

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

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkaugen noch zu zerkleinern.

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Dabigatranetexilat (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

#### ***Schwere Bradykardie und Herzblock***

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

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Vosevi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative

Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

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

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

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

### ***Koinfektion mit HCV/HBV***

Zur Anwendung von Vosevi bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAA berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

### ***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von Vosevi erforderlich. Die Anwendung von Vosevi wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Patienten nach Lebertransplantation***

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

### ***Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren***

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Rifapentin, Modafinil oder Efavirenz [EFV]), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische

Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### ***Anwendung zusammen mit starken Organo-Anion-Transporter (OATP)1B-Inhibitoren***

Arzneimittel, die starke OATP1B-Inhibitoren sind (z. B. Ciclosporin) können die Plasmakonzentration von VOX wesentlich erhöhen, deren Sicherheit noch nicht erwiesen ist. Die gleichzeitige Anwendung starker OATP1B-Inhibitoren mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

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

#### ***Sonstige Bestandteile***

Vosevi enthält Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Da Vosevi SOF, VEL und VOX enthält, kann es während der Behandlung mit Vosevi zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

##### ***Potentielle Auswirkungen von Vosevi auf andere Arzneimittel***

VEL und VOX sind Inhibitoren des Wirkstofftransporter P-gp, des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), des OATP1B1 und des OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die empfindliche Substrate dieser Transporter sind und für die bekannt ist, dass erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden Ereignissen assoziiert sind, sind kontraindiziert. Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) und

Rosuvastatin (OATP1B und BCRP-Substrat) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-22).

### ***Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Vosevi***

SOF, VEL und VOX sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. VEL und VOX sind Substrate der Wirkstofftransporter OATP1B1 und OATP1B3. In vitro wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von VEL vorwiegend durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 und von VOX vorwiegend durch CYP3A4 beobachtet.

#### *Arzneimittel, die zu einer Verringerung der Plasmaexposition von Vosevi führen können*

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-22).

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Rifapentin, Modafinil oder EFV), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Vosevi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Tabelle 3-22).

#### *Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Plasmaexposition von Vosevi führen können*

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von SOF, VEL oder VOX führen. Arzneimittel, die OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Plasmakonzentrationen von VEL oder VOX führen. Die gleichzeitige Anwendung starker Inhibitoren von OATP1B (z. B. Ciclosporin) mit Vosevi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Tabelle 3-22). Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Vosevi, die durch P-gp, BCRP, und CYP –Inhibitoren vermittelt werden, sind nicht zu erwarten. Vosevi kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

#### ***Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten***

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit Vosevi verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio (INR)-Werte empfohlen.

#### ***Mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln behandelte Patientinnen***

Die gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln kann das Risiko für einen Alanin-Aminotransferase(ALT)-Anstieg erhöhen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-22).

**Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln**

Tabelle 3-22 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90%-KI des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte innerhalb [ $\leftrightarrow$ ], oberhalb [ $\uparrow$ ] oder unterhalb [ $\downarrow$ ] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die entweder mit SOF/VEL/VOX oder mit den Einzelsubstanzen (SOF, VEL und/oder VOX) durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Vosevi auftreten können. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-22: Wechselwirkungen zwischen Vosevi und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>					
<i>Antazida</i>					
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von VEL)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> $\leftrightarrow$ SOF $\downarrow$ VEL $\leftrightarrow$ VOX				Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Vosevi einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>					
Famotidin (40 mg-Einzeldosis) +SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg-Einzeldosis) <sup>c</sup>	<i>Beobachtet:</i> SOF	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Vosevi angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
Famotidin gleichzeitig mit Vosevi angewendet	VEL	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		
Cimetidin <sup>d</sup> Nizatidin <sup>d</sup> Ranitidin <sup>d</sup>  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von VEL)	VOX	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		
Famotidin (40-mg-Einzeldosis) +SOF/VEL/VOX (400/100/100-mg-	<i>Beobachtet:</i> SOF	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus Einzel dosis) <sup>c</sup>	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Famotidin 12 Stunden vor Vosevi angewendet	VEL	↔	↔		
(Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von VEL)	VOX	↔	↔		
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ SOF/VEL/VOX (400/100/100-mg- Einzel dosis) <sup>c</sup>	<i>Beobachtet:</i> SOF	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonenpumpen- inhibitoren können mit Vosevi angewendet werden und zwar in einer Dosis, die eine mit Omeprazol 20 mg vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
Omeprazol 2 Stunden vor Vosevi angewendet	VEL	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
Lansoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>	VOX	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
(Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von VEL)					

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Omeprazol (20 mg einmal täglich) +SOF/VEL/VOX (400/100/100-mg- Einzeldosis) <sup>c</sup> Omeprazol 4 Stunden nach Vosevi angewendet  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von VEL)	<i>Beobachtet:</i> SOF	↔	↔		
	VEL	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	VOX	↔	↔		
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>					
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht. Die Wirkung auf die Amiodaron-, VOX-, VEL- und SOF- Konzentrationen ist nicht bekannt.				Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Vosevi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fach- information).
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↔ VOX				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Vorsicht ist geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) <sup>e</sup> +VEL (100-mg-Einzeldosis) (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die VEL-Exposition nicht untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ VEL				
	<i>Beobachtet:</i> Digoxin	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>					
Dabigatranetexilat (75-mg-Einzeldosis) +SOF/VEL/VOX (400/100/100-mg- Einzeldosis)+VOX (100-mg-Einzeldosis) <sup>f</sup> (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die SOF-, VEL- und VOX-Konzentrationen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↔ VEL ↔ VOX				Vosevi zusammen mit Dabigatran- etexilat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
	<i>Beobachtet:</i> Dabigatran	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban  (Hemmung von OATP1B1)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Edoxaban (aktiver Metabolit) ↔ SOF ↔ VEL ↔ VOX				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Edoxaban wird nicht empfohlen. Sollte ein direkter Xa-Inhibitor als notwendig erachtet werden, können Apixaban oder Rivaroxaban in Betracht gezogen werden.
Vitamin-K-Antagonisten  (Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Vosevi)	Wechselwirkungen nicht untersucht.				Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit allen Vitamin-K- Antagonisten empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIKONVULSIVA</b>					
Phenytoin Phenobarbital  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ SOF ↓ VEL ↓ VOX				Die Anwendung von Vosevi mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Carbamazepin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ SOF ↓ VEL ↓ VOX				Vosevi zusammen mit Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>ANTIMYKOTIKA</b>					
Ketoconazol  (Hemmung von P-gp und CYP3A)	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↑ VOX				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Ketoconazol erforderlich.
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)+VEL (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>  Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Hemmung von P-gp und CYP3A)	Auswirkungen auf die Ketoconazol-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ketoconazol  <i>Beobachtet:</i> VEL				
		↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol  (CYP3A-Hemmung)	Wechselwirkungen wurden nur mit VOX untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↑ VEL				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Voriconazol erforderlich.
Voriconazole (200 mg zweimal täglich)+VOX (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> VOX	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>					
Rifampicin (Einzeldosis)  (Hemmung von OATP1B)	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL und VOX untersucht.  <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin ↔ SOF				Die Anwendung von Vosevi mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Rifampicin (600 mg- Einzeldosis)+VEL (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> VEL	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg- Einzeldosis)+VOX (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	VOX	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (Mehrfachdosis)  (Induktion von P-gp und CYP)	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht.  <i>Erwartung:</i> ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg einmal täglich)+SOF (400 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> SOF	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)+VEL (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	VEL	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)+VOX (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	VOX	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin Rifapentin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht.  <i>Erwartung:</i> ↓ SOF ↓ VEL ↓ VOX				Vosevi zusammen mit Rifabutin (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) ist kontraindiziert.  Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Rifapentin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>					
TDF  (Hemmung von P-gp)	Es wurde nachgewiesen, dass Vosevi die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C <sub>max</sub> ) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Vosevi und DRV+RTV+TDF/FTC um etwa 40% höher.  Patienten, die gleichzeitig TDF und Vosevi erhalten, sollten auf mit TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das TDF enthält (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).				
EFV/FTC/TDF (600/200/300 mg einmal täglich) <sup>e</sup> +SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) <sup>f, h</sup>  (Induktion von CYP)	Wechselwirkungen wurden nur mit SOF/VEL untersucht <i>Erwartung:</i> ↓ VOX				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit EFV/FTC/TDF wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
	<i>Beobachtet:</i> EFV	↔	↔	↔	
	SOF	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔		
	VEL	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
FTC/Rilpivirin (RPV)/ Tenofovirafenamid (TAF) (200/25/25 mg einmal täglich) <sup>i</sup> +SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> RPV	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder FTC/RPV/TAF erforderlich.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
	VOX	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN</b>					
Atazanavir (ATV)/r, (300+100 mg- Einzeldosis) +SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg- Einzeldosis) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	Auswirkungen auf die ATV- und RTV-Exposition nicht untersucht.  <i>Erwartung:</i> ↔ ATV ↔ RTV				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit ATV zu einer erhöhten Konzentration von VOX führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit ATV- haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
	<i>Beobachtet:</i> SOF	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)		
	VEL	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)		
	VOX	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
DRV/r (800+100 mg einmal täglich)+FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich) <sup>k</sup> +SOF/VEL/ VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	<i>Beobachtet:</i> DRV	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, DRV (/r) oder FTC/TDF erforderlich.
	RTV	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	SOF	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
	VOX	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Lopinavir (LPV)  (Hemmung von OATP1B)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ LPV ↔ SOF ↔ VEL ↑ VOX				Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit LPV- haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN</b>					
Raltegravir (RTG) (400 mg zweimal täglich) <sup>l+</sup> FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich) <sup>k+</sup> SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) <sup>f, h</sup>	Wechselwirkungen wurden nur mit SOF/VEL untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ VOX				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, RTG oder FTC/TDF erforderlich.
	<i>Beobachtet:</i> RTG	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
EVG/COBI/ FTC/TAF (150/150/200/10 mg einmal täglich) <sup>m</sup> +SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATPIB, P-gp/BCRP und CYP3A)	<i>Beobachtet:</i> EVG	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder EVG/COBI/ FTC/TAF erforderlich.
	COBI	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)	
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	SOF	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔		
	VEL	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
	VOX	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)	
Dolutegravir (DTG) (50 mg einmal täglich)+SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) <sup>h</sup>	Wechselwirkungen wurden nur mit SOF/VEL untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ VOX				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder DTG erforderlich.
	<i>Beobachtet:</i> DTG	↔	↔	↔	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>					
Johanniskraut  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ SOF ↓ VEL ↓ VOX				Die Anwendung von Vosevi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>					
Rosuvastatin	Auswirkungen auf SOF, VEL und VOX nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↔ VEL ↔ VOX				Vosevi zusammen mit Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Rosuvastatin (10 mg- Einzeldosis)+SOF/VEL/ VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B und BCRP)	<i>Beobachtet:</i> Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Pravastatin	Auswirkungen auf SOF, VEL und VOX nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ SOF ↔ VEL ↔ VOX				Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Pravastatin 40 mg nicht übersteigt.
Pravastatin (40 mg- Einzeldosis)+SOF/VEL/ VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B)	<i>Beobachtet:</i> Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andere Statine  (Hemmung von OATP1B)	Auswirkungen auf Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin nicht untersucht.				Wechselwirkunge n mit anderen HMG-CoA- Reduktase- Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Vosevi wird nicht empfohlen.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>					
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit SOF untersucht <i>Erwartung:</i> ↔ VEL ↔ VOX				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg täglich])+SOF (400 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> R-Methadon	↔	↔	↔	
	S-Methadon	↔	↔	↔	
	SOF	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>					
Ciclosporin (600 mg- Einzeldosis) <sup>f</sup> +SOF (400-mg-Einzeldosis) <sup>e</sup>  (Hemmung von OATP1B oder P-gp oder BCRP)	<i>Beobachtet:</i> Ciclosporin	↔	↔		Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Ciclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
	SOF	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporin (600 mg-Einzeldosis) <sup>e</sup> + VEL (100 mg- Einzeldosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	VEL	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporin (600 mg- Einzeldosis) <sup>e</sup> +VOX (100 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↔		
	VOX	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die VEL- oder VOX-Exposition nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ VEL ↔ VOX				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Tacrolimus erforderlich.
Tacrolimus (5 mg- Einzeldosis) <sup>e</sup> +SOF (400 mg-Einzeldosis) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	SOF	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>					
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg)+SOF/VEL/VOX (400/100/100 mg einmal täglich)+VOX (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	<i>Beobachtet:</i> Norelgestromin	↔	↔	↔	Vosevi zusammen mit Ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Alternative Verhütungsmethoden (z. B. ausschließlich Progesteronhaltige Verhütungsmittel oder nichthormonelle Methoden) sollten in Betracht gezogen werden.
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
<b>STIMULANTIEN</b>					
Modafinil  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Modafinil ↓ SOF ↓ VEL ↓ VOX				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Modafinil wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<p>a. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt=1,00</p> <p>b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c. Bereich, unterhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70%.</p> <p>d. Dies sind Arzneimittel innerhalb einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.</p> <p>e. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich: 80–125%.</p> <p>f. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70–143%.</p> <p>g. Angewendet als EFV, FTC und TDF in Fixdosiskombination.</p> <p>h. Angewendet als SOF, VEL in Fixdosiskombination.</p> <p>i. Angewendet als FTC, RPV und TAF in Fixdosiskombination.</p> <p>k. Angewendet als FTC, TDF in Fixdosiskombination.</p> <p>l. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50–200%.</p> <p>m. Angewendet als EVG, COBI, FTC und TAF in Fixdosiskombination.</p> <p>/r: Geboostert mit Ritonavir; ATV: Atazanavir; AUC: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CoA: Coenzym A; C<sub>max</sub>: Maximaler Plasmaspiegel; C<sub>min</sub>: Minimaler Plasmaspiegel; COBI: Cobicistat; CYP: Cytochrom P450; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HMG: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; LPV: Lopinavir; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; RPV: Rilpivirin; RTG: Raltegravir; RTV: Ritonavir; SOF: Sofosbuvir; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>					

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

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von SOF, VEL, VOX oder Vosevi bei Schwangeren vor.

### *SOF*

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

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

### *VEL*

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

### *VOX*

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

Aus Vorsichtsgründen wird Vosevi während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob SOF, Metabolite von SOF, VEL oder VOX in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass VEL und Metabolite von SOF in die Milch übergehen. Bei der Verabreichung an laktierende Ratten wurde VOX im Plasma der gesäugten Jungtiere nachgewiesen.

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

### *Fertilität*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Vosevi auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von SOF, VEL oder VOX auf die Fertilität.

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

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

### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Die höchsten dokumentierten Dosen von SOF, VEL und VOX waren Einzeldosen von jeweils 1.200 mg, 500 mg und 900 mg. In Studien mit gesunden Probanden mit SOF und VEL wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet und die unerwünschten Ereignisse waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die VOX 900 mg erhielten, waren Diarrhoe (34%), Übelkeit (17%) und Kopfschmerzen (9%).

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 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.*

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) gelten für Vosevi folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **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 Risk-Management-Plan (RMP) benennt die in Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [2].

Tabelle 3-23: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron
	HBV Reaktivierung in HCV/HBV koinfizierten Patienten
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken Induktoren von P-Glykoprotein, CYP3A4, CYP2C8 und/oder CYP2B6
	Arzneimittelwechselwirkungen mit PPI
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin
	Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp Substraten, die ein enges therapeutisches Fenster besitzen
	Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Inhibitoren von OATP1B
	Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF
	Wiedererkrankung an HCC
	Auftreten von HCC
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>	Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit
	Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion
	Sicherheit bei HCV Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz
	Sicherheit bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung
	Sicherheit bei Patienten nach Lebertransplantation
	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung
	Sicherheit bei Patienten mit vorhergehender HCC
CYP: Cytochrom P450; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; PPI: Protonenpumpen-Inhibitor; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat	

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Einnahme von Amiodaron	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4, 4.5 und 4.8) enthält Angaben zu Fällen schwerer Bradykardie und Herzblock, die beobachtet wurden, wenn SOF in Kombination mit einem anderen DAA sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel angewendet wurde, dass Amiodaron nur von Patienten, die mit SOF/VEL/VOX behandelt werden, eingenommen werden sollte, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind und dass Patienten, die Amiodaron zusammen mit SOF/VEL/VOX einnehmen müssen, engmaschig überwacht werden sollen.	Keine
HBV Reaktivierung in HCV/HBV koinfizierten Patienten	Die EU Fachinformation (Abschnitt 4.4) wurde aktualisiert, um Angaben zu Fällen zur Reaktivierung des Hepatitis B Virus (HBV), manche von ihnen mit tödlichem Verlauf, die während oder nach der Behandlung mit DAA berichtet worden sind, aufzunehmen.  Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HCV/HBV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.  Die Gebrauchsinformation enthält Warnhinweise, den Arzt oder Apotheker vor der Einnahme des Medikaments darüber zu informieren, ob der Patient eine akute oder vorausgehende HBV-Infektion hat, falls der Arzt den Patienten engmaschiger beobachten möchte.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
<p>Arzneimittelwechselwirkungen mit mittelstarken und starken Induktoren von P-Glykoprotein, CYP3A4, CYP2C8 und/oder CYP2B6</p>	<p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.3, 4.5 und 5.2) enthält Angaben, dass die Anwendung von SOF/VEL/VOX zusammen mit starken P-gp und CYP Induktoren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) kontraindiziert ist.</p> <p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält Angaben, dass die Anwendung von SOF/VEL/VOX zusammen mit mittelstarken P-gp und CYP Induktoren (z. B. Oxcarbazepin, EFV, Modafinil) nicht empfohlen wird, da diese zu einer niedrigeren Plasmakonzentration von SOF, VEL oder VOX und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von SOF/VEL/VOX führen können.</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Arzneimittelwechselwirkungen mit PPI	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Angaben zur Anwendung von SOF/VEL/VOX zusammen mit Protonenpumpen-Inhibitoren in Dosen, die höher als die Vergleichsdosis von 20 mg Omeprazol sind und das Potential besitzen die VEL Plasmakonzentration zu senken und somit zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von SOF/VEL/VOX führen.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Angaben zur gleichzeitigen Anwendung von SOF/VEL/VOX und Rosuvastatin, das zu einer Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin führen kann, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, einhergeht und dass eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken Inhibitoren von OATP1B	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 und 4.5) enthält Angaben zur gleichzeitigen Anwendung von SOF/VEL/VOX mit starken OATP Inhibitoren, die zu einer signifikanten Erhöhung der VOX Plasmakonzentration führen können, deren Sicherheit nicht erwiesen ist. Daher wird die gleichzeitige Anwendung solcher Medikamente mit SOF/VEL/VOX nicht empfohlen.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF	Die Fachinformation (Abschnitte 4.4 und 4.5) enthält Angaben, dass bei Anwendung mit TDF SOF/VEL/VOX einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt und dass Patienten, die gleichzeitig mit SOF/VEL/VOX und TDF behandelt werden, auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden sollten.	Keine
Wiedererkrankung an HCC	Keine. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird erneut untersucht, sobald die Ergebnisse einer geplanten klinischen Studie	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	zur Wiedererkrankung an HCC vorliegen.	
Auftreten von HCC	Keine. Machbarkeitsanalysen unter Nutzung bereits existierender Kohorten Studien, um den Einfluss der DAA Behandlung auf die Häufigkeit und de novo HCC auszuwerten.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	Die Fachinformation (Abschnitt 4.6) gibt an, dass keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von SOF/VEL/VOX bei schwangeren Frauen vorliegen, dass tierexperimentelle Studien keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von SOF oder VOX in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität ergaben, dass tierexperimentelle Studien Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität von VEL ergaben, deren Auswirkung auf den Menschen jedoch unbekannt ist, und dass, als präventive Maßnahme, die Einnahme von SOF/VEL/VOX während der Schwangerschaft vermieden werden sollte. Die Fachinformation gibt ebenfalls an, dass nicht bekannt ist, ob SOF, seine Metaboliten, VEL oder VOX in die Muttermilch übergehen, und dass ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht ausgeschlossen werden kann. Deshalb sollte SOF/VEL/VOX während der Stillzeit nicht angewendet werden.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) listet Warnhinweise und Informationen über die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit vielen gebräuchlichen HIV Medikamenten auf.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit bei HCV Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2 und 4.4) gibt an, dass keine Dosisanpassung von SOF/VEL/VOX bei Patienten mit leichter oder mittelstarker Niereninsuffizienz erforderlich ist (Abschnitt 4.2) und dass die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX in Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder ESRD, die Hämodialyse erfordern, nicht untersucht wurde.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.2 und 4.4) gibt an, dass keine Dosisanpassung von SOF/VEL/VOX bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung erforderlich ist. Allerdings wird SOF/VEL/VOX bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.	Keine
Sicherheit bei Patienten nach Lebertransplantation	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) gibt an, dass keine Daten zu dieser Population vorliegen.	Keine
Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Es werden keine Maßnahmen zur Risiko Minimierung als erforderlich erachtet.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vorhergehender HCC	Keine. Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird erneut untersucht, sobald die Ergebnisse einer geplanten klinischen Studie zur Wiedererkrankung an HCC vorliegen.	Keine
CYP: Cytochrom P450; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; ESRD: Terminales Nierenversagen; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; PPI: Protonenpumpen-Inhibitor; SOF: Sofosbuvir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir		

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Nicht-interventionelle Studien (Kategorie 3)</b>				
Geplante Studie zur Bewertung des Einflusses einer DAA Behandlung auf die Inzidenz der HCC Wiedererkrankung	Zur Bewertung des Einflusses einer DAA Behandlung auf die Inzidenz der HCC Wiedererkrankung	Wichtiges potentielles Risiko:  Wiedererkrankung an HCC	Geplant	Zwischenbericht Q4 2019  Abschlussbericht Q2 2021
<b>Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)</b>				
GS-US-334-0154  Eine offene Studie der Phase 2 zur Behandlung von chronischen HCV infizierten Patienten der Genotypen 1 oder 3 mit Niereninsuffizienz mit 200 mg oder 400 mg SOF+RBV für 24 Wochen	Zur Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von SOF+RBV bei Patienten mit chronischer HCV Infektion des Genotyps 1 oder 3 und schwerer Niereninsuffizienz während einer Behandlung von 24 Wochen	Fehlende Informationen:  Sicherheit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder terminaler Niereninsuffizienz	Begonnen	Abschlussbericht August 2018
<b>Nicht-interventionelle Studien (Kategorie 3)</b>				
GS-US-248-0123  Eine Langzeit Follow-up Registry Studie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die kein anhaltendes virologisches Ansprechen in von Gilead gesponserten Studien erreichten	Zur Bewertung der HCV Virus-Sequenzen und der Persistenz oder der Entwicklung einer therapiebedingten Virus Mutation bei Patienten, die keine SVR erreichten in einer früheren von Gilead gesponserten Studie, in der sie mit einem Regimen therapiert wurden in dem auch ein orales antivirales Arzneimittel von Gilead gegeben wurde	Fehlende Informationen:  Entwicklung von Resistenz	Begonnen	Abschlussbericht Oktober 2021

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Machbarkeitsanalysen zur Nutzung bereits existierender Kohorten Studien, um den Einfluss der DAA Behandlung auf die Inzidenz und den de novo Typ der HCC auszuwerten	Zur Bewertung der Machbarkeit mit bereits existierenden Kohorten, um den Einfluss einer DAA Behandlung auf die Häufigkeit und den neuen Typ der HCC auszuwerten	Wichtige potentielle Risiken:  Wiederauftreten von HCC	Geplant	Juni 2017 <sup>a</sup>
GS-US-334-1113  Eine Langzeit Follow-up Registry Studie bei Erwachsenen und Kindern, die in einer von Gilead-gesponserten chronischen Hepatitis C Infektion Studie behandelt wurden	Zur Bewertung der Langzeit Wirkung in Erwachsenen und Kindern, die SOF/VEL/VOX in Studie GS-US-367-1175 erhalten haben	Fehlende Informationen:  Untersuchung von viralen Rückfällen bei Kindern	Begonnen	Abschlussbericht Oktober 2023
<p>a: In Übereinstimmung mit der PRAC Empfehlung, die auf den Artikel 20, HCV DAA (EMA/H/A-20/1438), verweist, wird der Zustimmungszeitpunkt nach der Zulassung mit Juni 2017 erfasst, obwohl dieser Zeitpunkt vor der erwarteten MAA Zustimmung für SOF/VEL/Vox liegt.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; MAA: Marketing Authorization Application; PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; Q: Quartal; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>				

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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.

### **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 Information zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem RMP und dem EPAR entnommen [1-3].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Gilead (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination). Risk Management Plan for the EU (0.2). Stand: Mai 2017.
- [3] European Medicines Agency. CHMP assessment report: Vosevi. International non-proprietary name: sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Procedure No: EMEA/H/C/004350/0000. 2017.