

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

Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen
12 und <18 Jahren*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	110
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den betrachteten Patientenpopulationen und der zVT	10
Tabelle 3-2: Übersicht zu den vom G-BA festgelegten zVT	11
Tabelle 3-3: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland	26
Tabelle 3-4: Gemeldete (2004 bis 2016) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2017 bis 2021	30
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-6: SVR und Therapieversagen unter PEG-IFN+RBV im Hinblick auf die HCV-GT 1-4	35
Tabelle 3-7: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	49
Tabelle 3-10: Mittelwerte von Körpergröße und –gewicht nach Alter und Geschlecht	51
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)	53
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zbAM und zVT).....	55
Tabelle 3-13: Kosten des zbAM und der zVT	63
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittskosten des zbAM und der zVT	68
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zbAM und zVT)	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	74
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).....	75
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	78
Tabelle 3-19: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche – Zielpopulation	82
Tabelle 3-20: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile – Zielpopulation	82
Tabelle 3-21: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen.....	86
Tabelle 3-22: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Patienten mit dekompensierter Zirrhose	87
Tabelle 3-23: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.	87

Tabelle 3-24: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni in Erwachsenen	88
Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln.....	94
Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken	111
Tabelle 3-27: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung	111
Tabelle 3-28: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan	116

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	15
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Jugendlichen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/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
BIS	Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
C _{max}	Maximaler Plasmaspiegel
C _{min}	Minimaler Plasmaspiegel
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	Cytochrom P450
d	Tage
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FP	Fertigpen
FS	Fertigspritze
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
komp.	Kompensiert
LDV	Ledipasvir
LPV	Lopinavir
MwSt.	Mehrwertsteuer
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
Q	Quartal

Abkürzung	Bedeutung
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTG	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SIM	Simeprevir
SmPC	Summary of Product Characteristics
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
Tbl.	Tabletten
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
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.

Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen (GT) des Hepatitis C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von LDV/SOF auf Jugendliche von 12 bis <18 Jahren [1].

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist LDV/SOF bei Jugendlichen zugelassen für die Behandlung der CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 bei Patienten ohne, mit kompensierter oder mit dekompenzierter Zirrhose sowie bei Patienten nach Lebertransplantation und für die Behandlung der CHC vom GT 3 bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung, inklusive Patienten mit einer humanen Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion (siehe auch Abschnitt 3.4.1).

Der Übersichtlichkeit halber sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Behandlungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion nicht zu erwarten sind, wird im Folgenden auf eine Differenzierung nach HIV-Koinfektion verzichtet. Dieses Vorgehen entspricht sowohl der Herangehensweise der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als auch dem aktuellen Leitlinien- und Therapiestandard, HIV-Koinfizierte nicht mehr als separate Population zu betrachten. Des Weiteren wird im Folgenden auf den Verweis der gemäß Fachinformation weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgend beschriebenen Patientenpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) herangezogen:

Tabelle 3-1: Übersicht zu den betrachteten Patientenpopulationen und der zVT

Population	zVT
Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose)	
Therapienaive jugendliche Patienten	Kombination aus PEG-IFN und RBV
Therapieerfahrene jugendliche Patienten	BSC ^a
<p>a: Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>BSC: Best Supportive Care, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C, PEG-IFN: Peginterferon alfa, RBV: Ribavirin, 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 LDV/SOF für das Anwendungsgebiet CHC bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahren) mit einer HCV-GT 1-Infektion hat am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-173) stattgefunden [2].

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [2]:

Tabelle 3-2: Übersicht zu den vom G-BA festgelegten zVT

Population	zVT
Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 1-Infektion	
Therapienaive jugendliche Patienten	Kombination aus PEG-IFN und RBV <ul style="list-style-type: none"> Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind zu beachten.
Therapieerfahrene jugendliche Patienten	BSC <ul style="list-style-type: none"> Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: Best Supportive Care, GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C, PEG-IFN: Peginterferon alfa, RBV: Ribavirin, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Nach dem Beratungsgespräch wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens seitens der EMA eine auf Evidenztransfer basierende Ausweitung des ursprünglich eingereichten Anwendungsgebiets HCV-GT 1 auf die HCV-GT 1, 3, 4, 5 und 6 (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose) vorgenommen.

Zwar sind die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 mit der vom G-BA für den HCV-GT 1 festgelegten zVT rein formal nicht abgedeckt, jedoch stellt die HCV-GT-unabhängige¹ Therapie mit Peginterferon alfa (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV) die einzige Behandlungsoption für therapienaive jugendliche Patienten mit einer HCV-Infektion dar und ist somit im Grunde zwangsläufig auch für die HCV-GT 3, 4, 5 und 6 als zVT heranzuziehen. Desgleichen gibt es auch für die Behandlung von therapieerfahrenen Jugendlichen mit HCV-GT 3, 4, 5 und 6 keine zugelassene Therapieoption, so dass die Festlegung von Best Supportive Care (BSC) auch für diese HCV-GT Gültigkeit hat. Die Übertragbarkeit der zVT wird durch die Festlegung der zVT für SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren bestätigt – hier hat der G-BA für die HCV-GT 2 und 3 ebenfalls die in Tabelle 3-2 genannten zVT vergeben [5].

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zVT ungeachtet der Erweiterung des Anwendungsgebiets der von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagenen zVT. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden aktuelle Therapieempfehlungen für Jugendliche [6-11] berücksichtigt, die während einer orientierenden Recherche zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Festlegung der zVT im September 2016 identifiziert wurden. Zudem wurden Informationen aus Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs [2] entnommen.

¹ PEG-IFN-2a ist HCV-GT unabhängig zugelassen, während die Dosierungsempfehlung in der Fachinformation von PEG-IFN-2b auf die HCV-GT 1-4 begrenzt ist [3, 4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-173. Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C von Genotyp 1 bei Adoleszenten zwischen 12 und <18 Jahren. 14. März 2017.
- [3] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys[®] 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertipen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [4] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertipen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-172. Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C bei Adoleszenten zwischen 12 und <18 Jahren – Genotypen 2 und 3. 14. März 2017.
- [6] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335-74.
- [7] Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Jun;54(6):838-55.
- [8] 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.
- [9] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C – A national clinical guideline. 2013.
- [10] 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.
- [11] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 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.

Chronische Hepatitis C

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]. Die Spontaneliminationsrate nach der Chronifizierung der Infektion ist gering. 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 [3].

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

Erreger

Bei HCV unterscheidet man aktuell insgesamt sieben verschiedene GT (HCV-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 [4]. Der HCV-GT 7 wurde erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert [4] und wird in den aktuellsten Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten noch nicht berücksichtigt [5-8]; 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).

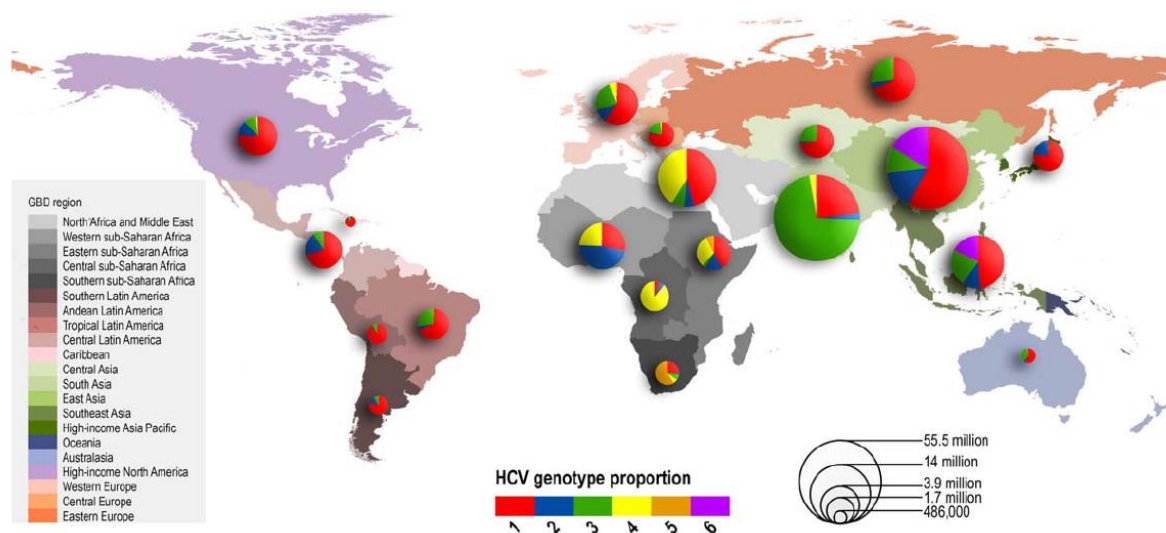


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [9]

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 [9]. Erwartungsgemäß sind die häufigsten globalen HCV-GT auch bei Kindern und Jugendlichen die HCV-GT 1 und 3 [10].

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% [11]. Die HCV-GT 5 und 6 kommen nur bei 0,1% der HCV-Infizierten vor [12]. Ähnlich verhält es sich in der Altersgruppe der Jugendlichen, in der HCV-GT 1 mit 75,8-80,5% (je nach Publikation) ebenfalls am häufigsten vorkommt, gefolgt von HCV-GT 3 mit 13,4-15,5%, HCV-GT 2 mit 3-6,5% und HCV-GT 4 mit 1,3-3,6% [13-15].

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 [16, 17]. Der einzige natürliche Wirt für das HCV ist der Mensch.

1. Der primäre Infektionsweg für eine HCV-Infektion 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 [5]. Ähnliche Zahlen zeigt eine deutsche Studie, durchgeführt in acht deutschen Städten mit 2.077 intravenös Drogengebrauchern, die eine HCV-Prävalenz von 42-75% aufweisen [18]. 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 HIV-Infektion vorliegen [5, 19]. Eine Ansteckung durch andere Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma ist unwahrscheinlich.
2. 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 [5, 20-23]; 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, 22].

Der primäre Übertragungsweg bei pädiatrischen Patienten (Kindern [0 bis <12 Jahre] und Jugendlichen [12 bis <18 Jahre]) im deutschen Versorgungskontext ist die vertikale Infektion, wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [1]. Die Spontaneliminationsrate hängt bei Kindern und Jugendlichen vom Infektionsweg, aber auch vom Alter des Kindes ab: Bei parenteral infizierten Kindern bis zur Adoleszenz liegt sie bei bis zu 45%, während die Spontanelimination bei vertikal infizierten Kindern HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-GT 1) scheint und weitaus seltener ist (2,4-25%), da die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht

ausreichend ausgebildet ist [22, 23]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [10, 22, 23].

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 Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)² sollte eine HCV-Diagnostik erfolgen bei:

1. Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis beziehungsweise chronischen Lebererkrankung unklarer Genese,
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern,
4. Hämodialyse-Patienten,
5. aktiven und ehemaligen intravenösen 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.

Die Diagnose bei Kindern wird bei Müttern mit bekannter HCV-Infektion in der Regel in der Nachbeobachtungsphase nach der Geburt oder zu einem späteren Zeitpunkt als Zufallsdiagnose gestellt. Die grundsätzlichen Schritte zur Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen [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)

² 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.

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) [24]. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6% [25].

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 [26]. Auch aktivierte Kupffer-Zellen stimulieren die Aktivierung der hepatischen Sternzellen und führen zur Zerstörung von Hepatozyten; letztere 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 [27]. Schlussendlich sind verschiedene endogene und exogene Trigger für die pathologischen Veränderungen der Leber bei der HCV-Infektion verantwortlich; die Pathogenese ist multifaktoriell [24, 26].

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 Oberbauchschmerzen 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 [3].

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) [28, 29]. 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 [30, 31]. Neben der Leber-assoziierten Mortalität ist bei zirrhotischen Patienten auch die nicht-Leber-assoziierte Mortalität erhöht [32].

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 membranproliferative 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 [33].

Bei Kindern ist der Verlauf einer CHC in der Regel unauffällig und asymptomatisch: Bei bis zu 15% der Kinder und Jugendlichen kommt es zu einer initialen, unspezifischen und milden Symptomatik mit Müdigkeit, Gereiztheit, Abgeschlagenheit und Schmerzen im Oberbauch; auch Arthralgien können auftreten [1, 21, 34]. Kinder und Jugendliche präsentieren sich in bis zu 10% der Fälle mit einer vergrößerten Leber (Hepatomegalie) und einer transienten Erhöhung der ALT-Werte. Trotz der im Vergleich zu Erwachsenen insgesamt günstigeren Prognose weisen etwa 4-6% der Kinder mit CHC Anzeichen einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose auf und manche Kinder benötigen aufgrund einer Lebererkrankung im Endstadium schlussendlich eine Lebertransplantation [35].

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 [36]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. [37], Batts und Ludwig [38], Ishak et al. [39] sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) [40]. 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), kann 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 therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche mit einer chronischen HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose).

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 [41]. 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 therapeutischer Optionen für jeden Patienten notwendig, dies unabhängig von HCV-GT, Zirrhosestatus, dem Vorliegen Resistenz-assoziiierter Virusvarianten und Vorbehandlung.

Therapeutischer Bedarf

Durch die Zulassung der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA), und damit die Existenz Interferon (IFN)- und größtenteils auch RBV-freier Therapien, hat sich die Behandlungssituation für erwachsene Patienten mit einer CHC vollständig verändert: Mit den heute verfügbaren ebenso wirksamen wie verträglichen, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-infizierte Erwachsene unabhängig von GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und zumeist mal gerade 12-wöchigen, teilweise sogar 8-wöchigen Therapie geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für Erwachsene nunmehr vollständig obsolet und entsprechend konstatiert die DGVS in ihrer aktuellen Leitlinie wie folgt: „Mit der Einführung der Interferon-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV Genotypen und Therapiekonstellationen und dem direkten oder indirekten Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Interferon-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar“ [8]. Auch nach Auffassung des G-BA entspricht eine Therapie mit PEG-IFN+RBV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse – entsprechend wurde diese frühere, GT-übergreifende zVT entsprechend den

DAA-Nutzenbewertungen nach und nach durch die deutlich wirksameren und wesentlich besser verträglichen DAA ersetzt.

Anders als bei den Erwachsenen sind die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder und Jugendliche bis anhin noch immer mehr als limitiert: So ist der Therapiestandard für diese Population in Deutschland (vermutlich primär aufgrund der Zulassungssituation) nach wie vor die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV [1]; dabei liegt die Therapiedauer in Abhängigkeit vom HCV-GT bei 24 Wochen (HCV-GT 2 und HCV-GT 3) beziehungsweise 48/52 Wochen (HCV-GT 1, HCV-GT 4-6) [42-45]. Die Ansprechraten variieren je nach HCV-GT erheblich und gerade bei dem in Deutschland häufigsten HCV-GT 1 (rund 75-80% der HCV-Infektionen [13-15]) zeigen sich die schlechtesten Ansprechraten [1, 46], was bedeutet, dass für eine Vielzahl der HCV-infizierten Kinder und Jugendlichen die Therapie mit PEG-IFN+RBV schlussendlich erfolglos ist [23]. Dabei entsprechen auch die Ansprechraten bei den anderen HCV-GT nicht dem Standard bei den erwachsenen Patienten, bei denen mit DAA-Regimen unabhängig vom HCV-GT SVR-Raten von über 95% erreicht werden, dies zudem bei einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer von zumeist nur 12 Wochen, teilweise sogar nur 8 Wochen [8, 47, 48].

Zusammenfassend wurden mit der Zulassung der DAA bei den Erwachsenen dramatische Verbesserungen in der Therapie, respektive eine Heilung der HCV-Infektion erzielt: Die Heilungsraten liegen in der Regel bei über 95%, die Therapien sind ausgezeichnet verträglich und die Therapiedauer ist deutlich verkürzt. Dem gegenüber steht für therapienaive Kinder und Jugendliche zulassungsgemäß nach wie vor nur die suboptimal wirksame, nebenwirkungsträchtige Therapie aus PEG-IFN+RBV zur Verfügung; für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche gibt es überhaupt keine zugelassene Therapieoption. Vor diesem Hintergrund besteht bei Kindern und Jugendlichen, und hier aufgrund der hohen Prävalenz insbesondere bei einer HCV-GT 1-Infektion, ein entscheidender therapeutischer Bedarf an erheblich wirksameren Therapien mit deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofilen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

LDV/SOF wurde am 17. November 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (HCV-GT 1, HCV-GT 3 und HCV-GT 4) bei Erwachsenen zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren zur Erstzulassung hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-IFN+RBV mit Beschluss vom 21. Mai 2015 für Patienten ohne/mit kompensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 einen beträchtlichen und mit HCV-GT 4 einen geringen Zusatznutzen zugesprochen, für Patienten mit dekomensierter Zirrhose mit HCV-GT 1 wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt und lediglich für Patienten mit HCV-GT 3 galt ein Zusatznutzen als nicht belegt [49]. In Folge dieses Bewertungsergebnisses wurde LDV/SOF vom G-BA konsequenterweise als zVT für Patienten mit HCV-GT 1 und HCV-GT 4 benannt. Am 18. Dezember 2015 wurde die

Zulassung von LDV/SOF auf Patienten mit HCV-GT 5- und 6 erweitert³, und mittlerweile wurde LDV/SOF ohne Vorlage weiterer Daten anstelle von PEG-IFN+RBV auch für diese beiden Populationen vom G-BA als zVT festgelegt – dies impliziert entsprechend des 3. Kriteriums zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung einen Zusatznutzen. Mittlerweile stellt LDV/SOF den in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen und breit eingesetzten Therapiestandard vor allem bei Patienten mit einer HCV-GT 1- und HCV-GT 4-Infektion dar [5-8].

Dies ist im vorliegenden Verfahren insofern von Interesse, als dass die zu LDV/SOF vorliegenden Daten weder hinsichtlich der Pharmakokinetik noch hinsichtlich der Wirksamkeit oder Verträglichkeit auf Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen hinweisen: Entsprechend zeigt sich ebenso wie bei den Erwachsenen auch bei Jugendlichen mit HCV-GT 1 (unabhängig von Zirrhose- und Behandlungsstatus) unter einer 12-wöchigen Therapie mit LDV/SOF eine extrem hohe SVR-Rate (97%) bei gleichzeitig außerordentlich günstigem Nebenwirkungsprofil (siehe Modul 4). Zwar liegen für Patienten mit HCV-GT 3, 4, 5 und 6 keine direkten klinischen Daten vor, allerdings ist ebenso wie bei HCV-GT 1 auch bei diesen HCV-GT davon auszugehen, dass es keine Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen gibt – wie auch die EMA über den vorgenommenen Evidenztransfer explizit bestätigt: So wurde das ursprüngliche Anwendungsgebiet im Rahmen der Indikationserweiterung auf jugendliche Patienten über die Extrapolation von Daten zu Erwachsenen auf die HCV-GT 3⁴, 4, 5 und 6 ausgeweitet. Den Evidenztransfer und die konsekutive Zulassung begründet die EMA mit der Vergleichbarkeit von Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen und Jugendlichen [50]:

“The models for SOF and GS-33007 do not contain any relationship to body size, which seems adequate for the adolescents (12-17 years) population [...].”

“Only GT1 patients were de facto included, and all but one subject were non-cirrhotic. However, the liver is enzymatically mature far earlier than the age of 12 and the baseline factors such as viral load and fibrosis grade are generally more favourable in the paediatric population. Also, efficacy studies with interferon and ribavirin in the paediatric population indicates that cure rates were similar between adults and adolescents across genotypes [...]. Therefore, it should be possible to extrapolate efficacy in children aged 12 to <18 years who are infected with other HCV genotypes, as well as cirrhotic patients, from adult efficacy data as long as the drug exposure is similar.”

“In this limited paediatric dataset, there are no signs that the safety profile differs from what is previously known from studies of adult subjects and the post-marketing experience in adult patients. SOF/LDV was generally well-tolerated and very few

³ Aufgrund der Art der Änderung (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe b der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission) bestand für die Zulassungserweiterung keine Dossierpflicht.

⁴ Außer therapienaive Patienten ohne Zirrhose

severe or serious adverse events were observed. [...] The safety profile sofosbuvir/ledipasvir is favourable in paediatric patients aged 12-18 years.”

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass mit LDV/SOF als erstem bei jugendlichen Patienten zugelassenem DAA-Regime die gleichen erheblichen Verbesserungen erzielt werden können wie bei den Erwachsenen. Mit LDV/SOF können bei sehr guter Verträglichkeit und binnen zumeist nur 8 oder 12 Wochen nun erstmals im Grunde alle jugendlichen Patienten geheilt werden – somit deckt die Erweiterung der Zulassung von LDV/SOF auf Jugendliche einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

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 Arzmeldepflicht [51]. 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 der Mehrzahl der Fälle (ca. 75%) und normalerweise auch in der Kindheit verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen [1], wodurch sie häufig unbemerkt bleibt oder erst viele Jahre nach dem eigentlichen Infektionszeitpunkt aufgrund der dann vorliegenden Symptomatik diagnostiziert wird [52, 53]. 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 [51, 52], 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 Neuinfektionen 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 [51, 52].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung [54, 55]. Die Population der Kinder und Jugendlichen ist jedoch in diesen Übersichtsarbeiten nicht vertreten und es stehen für diese Population kaum Angaben zur Prävalenz in Deutschland zur Verfügung. Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik bei der Bestimmung der Inzidenz der HC-Infektion und den Limitationen bei der Bestimmung der Prävalenz ist es bereits schwer, eine valide Aussage zur Epidemiologie der CHC in Deutschland bei Erwachsenen zu treffen, und noch schwieriger, belastbare Daten für die Gruppe der Jugendlichen zu finden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist gut dokumentiert, dass eine HCV-Infektion häufig klinisch asymptomatisch verläuft [23, 34, 53, 56]. Des Weiteren kann es bei parenteral infizierten Kindern und Jugendlichen in bis zu 45% der Fälle zu einer spontanen Elimination des Virus kommen, bei vertikal infizierten Kindern hingegen nur bei 2,4-25% und nur bis zum Erreichen des 4. Lebensjahres [23]. Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CHC bei Jugendlichen werden daher durch Angaben von Erwachsenen mit einer CHC gestützt, um die Daten in einen nachvollziehbaren Kontext zu setzen.

Prävalenz der Hepatitis C

Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Niedrigprävalenz-Ländern für HC [51, 57]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [54, 55, 57-61]; 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 [51], weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind: So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [54, 55] 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% [62], bei Konsumenten intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-Antikörper-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [63] berichtet.

Unter Berücksichtigung der Angaben in diesen Publikationen zur deutschen Allgemeinbevölkerung [54, 55, 57-61] und um eine mögliche Unterschätzung adäquat zu adressieren wird von einer tatsächlichen HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4% für Deutschland ausgegangen (Bereich von 0,3-0,5%).

Für die Ermittlung der Prävalenz bei Kindern stehen keine spezifischen Untersuchungen wie die bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung. Die Angaben zur Prävalenz der HC-Infektion bei Kindern bewegen sich laut einiger Publikationen in industrialisierten Ländern zwischen 0,05-0,8% [10, 23, 35, 56, 64], wobei in der Untersuchung von Gerner et al. (2006) eine anti-HCV-Prävalenz von 0,8%, jedoch nur eine HCV-RNA-Prävalenz von 0,05% festgestellt wurde [53]. Da nur in wenigen Erhebungen zwischen anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz differenziert wird [53], werden im Folgenden die Zahlen zur anti-HCV-Prävalenz verwendet.

In industrialisierten Ländern wird HCV bei Kindern und Jugendlichen primär vertikal übertragen. Eine parenterale Übertragung ist heute insgesamt selten [23, 56, 64], wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine gewisse Rolle spielen [1]. Die Prävalenz der HCV-Infektion unter schwangeren Frauen in industrialisierten Ländern liegt vergleichbar mit der Gesamtpopulation zwischen 0,16-0,53% [23]. In Abhängigkeit von Methodik und untersuchter Population variieren die Aussagen von Studien zur Häufigkeit der vertikalen Infektion, jedoch wird das durchschnittliche Risiko auf 5% und bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf bis auf 25% geschätzt; eine effektive Präventionsmaßnahme existiert nicht [5, 20-22].

Es wird im Folgenden von einer Prävalenz von 0,4% HCV-infizierten Jugendlichen in Deutschland ausgegangen (Spanne von 0,05% bis 0,8%).

Prävalenz/Verteilung von Genotypen

Für die Population der Erwachsenen wird von der folgenden Verteilung der HCV-GT ausgegangen: HCV-GT 1: 67,8%; HCV-GT 2: 5,2%; HCV-GT 3: 23,2%; HCV-GT 4: 3,7% [11, 12]. Für die HCV-GT 5 und 6 werden nur die Angaben von jeweils 0,1% aus der Studie von Hüppe et al. 2008 [12] berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese beiden Patientengruppen in der Studie von Hüppe et al. 2016 [11] aufgrund der insgesamt geringeren Patientenzahl nicht repräsentativ vertreten sind. Daten zur verfügbaren Prävalenz der einzelnen HCV-GT (HCV-GT 1 bis HCV-GT 6) aus Erhebungen, die zumindest zum Teil auch Daten bei Jugendlichen erhoben haben, sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Wie bereits beschrieben, wird der HCV-GT 7 nicht weiter berücksichtigt, da er erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert wurde [4] und weltweit bisher nur sehr wenige Fälle berichtet wurden [9].

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-3 dargestellten Daten ist bei den Jugendlichen, analog zur Situation bei den Erwachsenen, HCV-GT 1 am häufigsten (75,8-80,5%), gefolgt von HCV-GT 3 (13,4-15,5%), HCV-GT 2 (3-6,5%) und HCV-GT 4 (1,3-3,6%). Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen in dieser Population kaum Daten vor, aber auch hier wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen. Insgesamt

bleibt eine Unsicherheit bezüglich der Verteilung der HCV-GT, da die Publikationen keine auf die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren begrenzten Daten enthalten.

Für die weiteren Berechnungen wird davon ausgegangen, dass 78% der Patienten in der Zielpopulation mit HCV-GT 1 und 3,4% mit HCV-GT 4 infiziert sind. Für HCV-GT 3 wird von 15,3% HCV-infizierten Jugendlichen ausgegangen und für HCV-GT 5 und 6 von jeweils 0,1%⁵.

Tabelle 3-3: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz der HCV-GT	Datenbasis/Population
Ross et al. 2000 [13]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 80,5% • HCV-GT 2: 4,8% • HCV-GT 3: 13,4% • HCV-GT 4: 1,0% • HCV-GT 5: 0,25% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 bis >70-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395/50 Patienten davon im Alter von 11 bis 20 Jahren) • Untersuchungszeitraum: 1994 bis 1997
Schröter et al. 2002 [14]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 78% • HCV-GT 2: 3% • HCV-GT 3: 15,5% • HCV-GT 4: 3,6% 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 bis >60-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n=747) • Untersuchungszeitraum: 2000 bis 2001
Wirth et al. 2005 [15]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 75,8% • HCV-GT 2: 6,5% • HCV-GT 3: 14,5% • HCV-GT 4: 3,2% 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 bis 17-jährige Kinder und Jugendliche (n=62) • Untersuchungszeitraum: keine Angabe
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; n: Anzahl der Patienten		

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 aber 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) wurden für das Jahr 2015 insgesamt 25 Fälle und für 2016 21 Fälle von erstdiagnostizierter HC bei Jugendlichen übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,53 und 0,45 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [65].

⁵ Die Prävalenzangaben der Patienten in der Zielpopulation mit den HCV-GT 1, 3, 4, 5 und 6 wurden nach der Populationsgröße gewichtet.

Für die Population der Jugendlichen gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Im Jahr 2015 war die Inzidenz bei männlichen Jugendlichen mit 0,7 zwar doppelt so hoch wie bei den weiblichen Jugendlichen mit 0,35, 2016 lag sie aber bei den weiblichen Jugendlichen höher [66].

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 [67]. Daher lassen Migrationsbewegungen (Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [68]. 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 [69]. 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 [51]. 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 [51].

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% [70]. In einem systematischen Review und Meta-Analyse wurde die HCV-Prävalenz unter Migranten aus Ländern mit niedrigem/mittlerem Einkommen und einer mittleren/hohen HCV-Prävalenz erhoben, die in Länder mit hohem Einkommen und einer niedrigen/mittleren HCV-Prävalenz eingewandert sind [71, 72]. Es wurden 50 Studien mit 38.635 Migranten eingeschlossen und die anti-HCV-Seroprävalenz 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%. In dieser Übersichtsarbeit liegen auch getrennte Angaben zu Kindern beziehungsweise Jugendlichen vor: In neun Studien nur mit Kindern (alle Migranten waren ≤ 18 Jahre alt; insgesamt 2.452 Migranten) ergab sich eine Prävalenz von 0,6% (0,3-1,3%) und in elf Studien, die Migranten im Alter von ≤ 18 Jahre eingeschlossen hatten (3.767 Migranten), eine Prävalenz von 0,8% (0,4-1,6%). Diese Angaben sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da sie nicht exklusiv für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren erhoben wurden. Da jedoch diese Prävalenz nicht sehr unterschiedlich zu der für Deutschland geschätzten Prävalenz in der Population der Jugendlichen ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Prävalenz in dieser Population 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 [54].

Nach der Zulassung von LDV/SOF für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion, für die bisher nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war, wird damit gerechnet, dass die Prävalenz aufgrund der Heilung der Patienten abnimmt. Darüber hinaus wird die sinkende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den kommenden Jahren zu einer geringeren Anzahl an HCV-infizierten Schwangeren führen und somit langfristig auch die Prävalenz bei Kindern reduzieren. 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 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 der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zu erwarten ist.

Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz

Die für die Population der Jugendlichen für das Jahr 2015 und 2016 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (25 und 21) und Inzidenz von Erstdiagnosen (0,53 und 0,45/100.000 Einwohner) scheint nach einer Zwischenphase des Anstiegs im Jahr 2010 [65] wieder den insgesamt abnehmenden Trend fortzusetzen (Abbildung 2 und Tabelle 3-4).

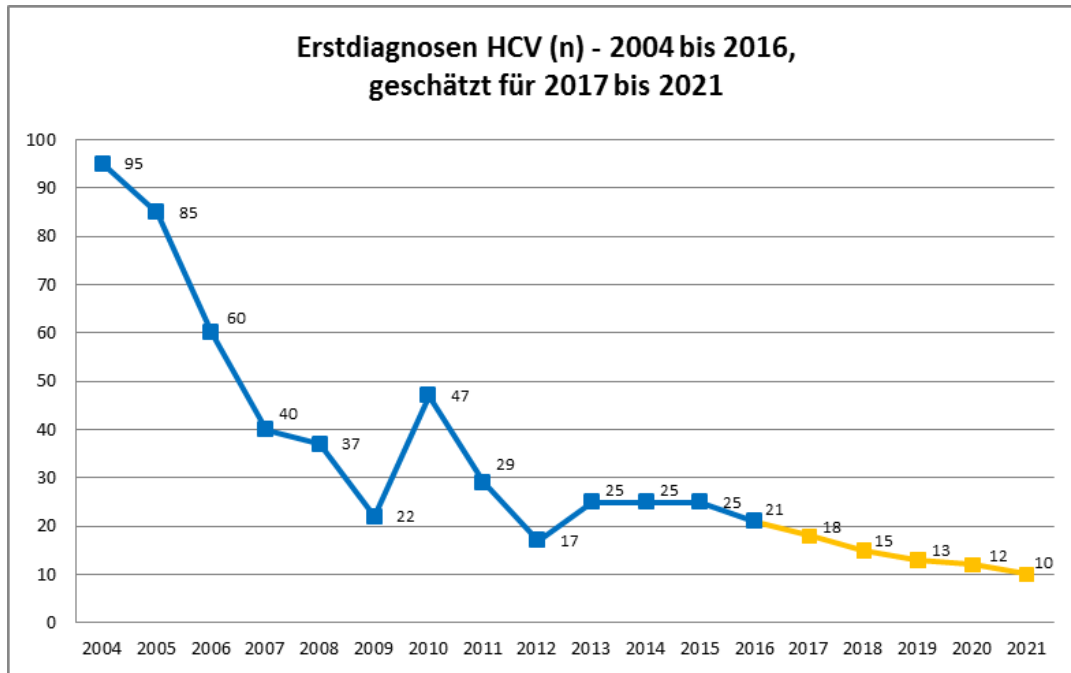


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Jugendlichen

Quelle: [65] (2004 bis 2015), 2017 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz

HCV: Hepatitis C-Virus

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. Hinzu kommt, dass auch aufgrund der mittlerweile verfügbaren Behandlungsoptionen der HC mehr Patienten getestet werden, weil die medikamentöse Heilung der bisher zurückhaltend behandelten HCV-Infektion nun möglich ist und zunehmend zum Einsatz kommt [73]. Dies dürfte nach der Zulassung von LDV/SOF auch auf die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zutreffen, für die bisher nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war.

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“). Wie beschrieben, wird eine sinkende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den kommenden Jahren zudem zu einer geringeren Anzahl an HCV-infizierten Schwangeren führen und somit auch die Inzidenz bei Kindern reduzieren. Es lässt sich zahlenmäßig jedoch, auch aufgrund der Unsicherheit bei der Entwicklung der Prävalenz, nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

Ein wichtiger Einflussfaktor für 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) Antikörpernachweis 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 [59]. 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 [74], was anhand der aktuellen Entwicklung bereits abgebildet wird [51, 52]. 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 [51].

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 den Neuzulassungen hochwirksamer und verträglicher antiviraler Substanzen aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

Tabelle 3-4: Gemeldete (2004 bis 2016) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2017 bis 2021

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)
2004	95 (9.043)
2005	85 (8.314)
2006	60 (7.531)
2007	40 (6.893)
2008	37 (6.266)
2009	22 (5.506)
2010	47 (5.308)
2011	28 (5.050)
2012	17 (5.011)

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)
2013	25 (5.176)
2014	25 (5.830)
2015	25 (4.922)
2016	21 (4.395)
2017	18 (3.600)
2018	15 (3.600)
2019	13 (3.600)
2020	12 (3.600)
2021	10 (3.600)
Quellen: [65, 75]; 2017 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz	

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 antiviralen HCV-Therapie mit LDV/SOF zur Behandlung der HCV-Infektion vom GT 1, 3, 4, 5 oder 6 ist eine Abnahme des Anteils von Patienten mit HCV-Infektionen dieser GT in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{a,b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{a,b}
Harvoni [®] wird zur Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion angewendet ^c	Gesamtpopulation: 6.034 (754-12.068) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv: 5.219 (652-10.438) • Therapieerfahren: 815 (102-1.630) 	Gesamtpopulation: 5.280 (660-10.560) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaiv: 4.567 (571-9.134) • Therapieerfahren: 713 (89-1.426)
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 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung. c: Außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

LDV/SOF ist für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose) indiziert. Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf den oben genannten Prävalenz- und Inzidenzzahlen, wobei die Inzidenz in dieser Population (Tabelle 3-4) aufgrund ihrer geringen und unterhalb der Unsicherheitsschwelle liegenden Größe nicht in die weitere Berechnung einfließt. Die Zahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nur geschätzt werden.

Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (0,05-0,8%) und einer Population von 4.500.000 Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren (von 81.600.000 Gesamtbevölkerung Deutschland) [76] wird von einer Anzahl von 18.000 HCV-infizierten Jugendlichen in Deutschland ausgegangen (2.250-36.000).

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 [77-84]. Für die

Diagnoseraten in Deutschland finden sich Angaben mit einer Schwankungsbreite zwischen 18 und 60% [61], weitere Quellen sprechen von bis zu 57% diagnostizierten HCV-Infizierten in Deutschland [85, 86]. Im Folgenden wird von einer Diagnoserate von 46% ausgegangen, entsprechend einer diagnostizierten Population von 8.280 (1.035–16.560) jugendlichen HCV-Infizierten (Tabelle 3-7). Zwar steht zu vermuten, dass die Diagnoseraten auf Basis der primär vertikalen Transmission in der jugendlichen Population höher sein sollten, allerdings lässt sich dieses Postulat nicht belegen. Grundsätzlich ist diese Population per se theoretisch, da sie alle in Deutschland mit einer HC diagnostizierten Patienten einschließlich der Patienten umfasst, die mittlerweile geheilt sind; sie dient jedoch als Basis für die weiteren Berechnungen insbesondere auch der Zielpopulation der therapieerfahrenen 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 1-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben von 75,8-80,5% für HCV-GT 1 wird von einem Anteil von 78% der Patienten ausgegangen [13-15], die eine HCV-GT 1-Infektion haben, wodurch sich die Zielpopulation auf 6.458 (807-12.917) beläuft.

HCV-GT 3-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben von 13,4-15,5% für HCV-GT 3 wird von einem Anteil von 15,3% der Patienten ausgegangen [13-15], die eine HCV-GT 3-Infektion haben. Dies entspricht einer Anzahl von 1.267 (158-2.534) jugendlichen Patienten in der Zielpopulation.

HCV-GT 4-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben von 1,3-3,6% für HCV-GT 4 wird von einem Anteil von 3,4% der Patienten ausgegangen [13-15], die eine HCV-GT 4-Infektion haben. Dies entspricht einer Anzahl von 282 (35-563) jugendlichen Patienten in der Zielpopulation.

HCV-GT 5- und 6-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Annahmen von jeweils 0,1% für HCV-GT 5 und 6 wird von einem Anteil von 0,2% der Patienten ausgegangen, die eine HCV-GT 5- oder 6-Infektion haben, was einer Anzahl von 16 (2-34) jugendlichen Patienten in der Zielpopulation entspricht.

Insgesamt wird von einer Anzahl von 8.023 (1.003-16.047) jugendlichen Patienten in der Zielpopulation ausgegangen, die eine HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion aufweisen.

Behandlungsstatus (therapienaiv/therapieerfahren)

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 terapienaiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen per se mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Angaben zur Verteilung terapienaiv/therapieerfahren in einer pädiatrischen Population finden sich in einer Studie von Bortolotti et al., in der 76,6% terapienaiv waren [87]. Da der natürliche Verlauf der Erkrankung in der Kindheit eher milde und langsam progressiv ist, wird bei Kindern aktuell eine Therapie nur empfohlen, wenn beispielsweise ein hohes Risiko für einen schwereren, progressiven Verlauf der Erkrankung besteht, dies auch vor dem Hintergrund, dass besonders bei einer HCV-GT 1-Infektion mit der zugelassenen Therapieoption PEG-IFN+RBV nur eine Heilungsrate von ca. 50% erzielt werden kann [34]. Vor diesem Hintergrund erscheint in der jugendlichen Population eine höhere Rate terapienaiver Patienten sinnvoll und es wird von einem Anteil von 76,6% terapienaiven und entsprechend 23,4% therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren ausgegangen.

Bei Bortolotti et al. finden sich keine Angaben dazu, wie sich der Anteil der vorbehandelten Kinder auf die einzelnen HCV-GT verteilt. In Ermangelung spezifischer Angaben wird der Anteil von 23,4% vorbehandelter Jugendlicher auf alle HCV-GT angewendet. Im Hinblick auf die Population der vorbehandelten Patienten, bei denen die Therapie mit PEG-IFN+RBV versagt hat, wird für den HCV-GT 1 von einer Versagerquote von 49,8% ausgegangen, für HCV-GT 4 von 56,7% und für HCV-GT 3 entsprechend von 7,6% (Tabelle 3-6). 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 49,8% festgelegt. Der Einfluss der mit dieser Schätzung verbundenen Unsicherheit ist aufgrund der geringen Größe der Population als marginal einzuschätzen.

Tabelle 3-6: SVR und Therapieversagen unter PEG-IFN+RBV im Hinblick auf die HCV-GT 1-4

Datenquelle	SVR (Therapieversager)	Datenbasis/Population
Wirth et al. 2005 [15]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 47,8% (52,2%) • HCV-GT 2/3: 100% (0%) • HCV-GT 4: 50% (50%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 bis 17-jährige Patienten (n=62) • Untersuchungszeitraum: keine Angaben
Jara et al. 2008 [88]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1/4: 46% (54%) • HCV-GT 3: 100% (0%) • HCV-GT 4: 0% (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 bis 16-jährige Patienten (=30) • Einschluss der Patienten: 2002 bis 2003
Wirth et al. 2010 [89]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 53% (47%) • HCV-GT 2/3: 93% (7%) • HCV-GT 4: 80% (20%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 bis 17-jährige Patienten (=107), davon 40 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren • Untersuchungszeitraum: 2005 bis 2007
Schwarz et al. 2011 [90]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1: 47% (53%) • HCV-GT 2/3: 80% (20%) 	<ul style="list-style-type: none"> • bis 18-jährige Patienten (n=55) • Untersuchungszeitraum: 2004 bis 2010
Sokal et al. 2010 [91]	<ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT 1/4/5: 57% (43%) • HCV-GT 2/3: 89% (11%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 bis 17-jährige Patienten (n=65) • Untersuchungszeitraum: 2003 bis 2005
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; n: Anzahl der Patienten; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen		

Somit ergibt sich für die Population der therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion eine Anzahl von 5.219 (652-10.438) und für die therapieerfahrenen eine Anzahl von 815 (102-1.630) Patienten mit Therapieversagen in der Zielpopulation.

Herleitung des Anteils von Patienten mit Zirrhose

Aussagen zum Anteil der Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose können auf Basis verschiedener Literaturangaben getroffen werden: So entwickeln innerhalb von 20 Jahren ca. 2-35% der Patienten eine kompensierte 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 [92]. In der Publikation von Hüppe et al. 2008 wird angegeben, dass bei ca. 3% der erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine kompensierte Zirrhose vorliegt, während dies in der Publikation von 2016 bei 15,7% der erwachsenen Patienten der Fall ist [11, 12]. Hierzu ist anzumerken, dass die Patienten in der letztgenannten Publikation im Mittel zehn Jahre älter und zu 43,2% therapieerfahren waren. Gewichtet wird entsprechend von einem Anteil von 4,6% der erwachsenen Patienten ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6% [25, 35] und in Ermangelung weiterer detaillierter Angaben für die Population der Jugendlichen wird von dem gleichen Anteil wie bei den Erwachsenen ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt (4,6%). Das Fortschreiten der Fibrose, respektive Zirrhose, steht unter

anderem in Zusammenhang mit dem Alter der Patienten und weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht und Alkoholkonsum. Aus diesem Grund kommt es bei HCV-Patienten normalerweise erst nach dem zweiten Lebensjahrzehnt zu einem Fortschreiten der Erkrankung zu einer dekompensierten Zirrhose und in der Folge eventuell zu der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [25]. Entsprechend wird im Hinblick auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet von LDV/SOF bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren davon ausgegangen, dass es keine Patienten mit dekompensierter Zirrhose oder Zustand nach Lebertransplantation gibt, respektive dass ihre Anzahl nicht quantifizierbar ist.

Gemäß der Zulassung von LDV/SOF für jugendliche Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung verbleiben in der Population der therapienaiven HCV-GT 3-infizierten Jugendlichen mit kompensierter Zirrhose 45 (6-89) Patienten und in der Population der therapieerfahrenen HCV-GT 3-infizierten Jugendlichen ohne oder mit kompensierter Zirrhose 23 (3-45) Patienten.

Es verbleibt somit eine Anzahl von 6.034 (754-12.068) jugendlichen Patienten in der Zielpopulation, die eine HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion aufweisen und entsprechend der Zulassung mit LDV/SOF behandelt werden können (Gesamtzahl therapienaive Jugendliche: 5.219 [652-10.438]).

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand März 2017) gesetzlich krankenversichert waren [93], und eine Bevölkerungszahl von 81.600.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2016 zugrunde [76], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

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

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 8.280 [Bereich von 1.035 –16.560] Patienten)^a</i>	
Anzahl der jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	18.000 (2.250-36.000)
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Gesamt 8.023 (1.003-16.047)
<ul style="list-style-type: none"> GT 1: 78% 6.458 (807-12.917) GT 3: 15,3% 1.267 (158-2.534) GT 4: 3,4% 282 (35-563) GT 5+6: 0,2% 16 (2-34) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der therapienaiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (76,6%) 	Gesamt 5.219 (652-10.438)
<ul style="list-style-type: none"> GT 1 4.946 (618-9.893) GT 3^b 45 (6-89) GT 4 216 (27-431) GT5+6 12 (2-26) 	

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 8.280 [Bereich von 1.035 –16.560] Patienten)^a</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten ohne Zirrhose 	GT 1 4.719 (590-9.438) GT 4 206 (26-411) GT5+6 12 (2-24)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose 	GT 1 228 (28-455) GT 3 ^b 45 (6-89) GT 4 10 (1-20) GT5+6 0 (0-2)
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der therapieerfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (23,4%), davon Patienten mit Therapieversagen (GT 1, 5+6: 49,8%, GT 3: 7,6%, GT 4: 56,7%) 	Gesamt 815 (102-1.630) GT 1 753 (94-1.506) GT 3 ^b 23 (3-45) GT 4 37 (5-75) GT5+6 2 (0-4)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten ohne Zirrhose 	GT 1 718 (90-1.437) GT 3 ^b 22 (3-43) GT 4 36 (4-71) GT5+6 2 (0-4)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose 	GT 1 35 (4-69) GT 3 ^b 1 (0-2) GT 4 2 (0-3) GT5+6 0 (0-0)
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die in der GKV versichert sind (87,5%)	Gesamt 7.020 (878-14.041) GT 1 5.651 (706-11.302) GT 3 1.108 (139-2.217) GT 4 246 (31-493) GT5+6 14 (2-28)
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der therapienaiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die in der GKV versichert sind 	Gesamt 4.567 (571-9.134) GT 1 4.328 (541-8.656) GT 3 ^b 39 (5-78) GT 4 189 (24-377) GT5+6 12 (2-22)

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation		
<i>(Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 8.280 [Bereich von 1.035 –16.560] Patienten)^a</i>		
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten ohne Zirrhose 	GT 1 GT 4 GT5+6	4.129 (516-8.258) 180 (22-360) 10 (2-22)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose 	GT 1 GT 3 ^b GT 4 GT5+6	199 (25-398) 39 (5-78) 9 (1-17) 0 (0-2)
<ul style="list-style-type: none"> Anteil der therapieerfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Therapieversagen, die in der GKV versichert sind 		Gesamt 713 (89-1.426)
	GT 1 GT 3 ^b GT 4 GT5+6	659 (82-1.318) 20 (2-39) 33 (4-65) 2 (0-4)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten ohne Zirrhose 	GT 1 GT 3 ^b GT 4 GT5+6	629 (79-1.257) 19 (2-38) 31 (4-62) 2 (0-4)
<ul style="list-style-type: none"> Davon Patienten mit kompensierter Zirrhose 	GT 1 GT 3 ^b GT 4 GT5+6	30 (4-61) 1 (0-2) 2 (0-3) 0 (0-0)
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Jugendliche Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 ^{a,b}
LDV/SOF	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit CHC vom HCV-GT 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose • Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom HCV-GT 1 ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Therapieversagen 	erheblich	4.987 (623-9.974) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 4.328 (541-8.656) • Therapieerfahrene: 659 (82-1.318)
	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 4-, 5- oder 6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose ^c <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive Patienten mit CHC vom HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose • Therapieerfahrene Patienten mit CHC vom HCV-GT 4, 5 oder 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Therapieversagen 	nicht quantifizierbar	236 (30-468) <ul style="list-style-type: none"> • Therapienaive: 201 (26-399) • Therapieerfahrene: 35 (4-69)

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 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6.

c: Für jugendliche Patienten mit HCV-GT 3 wird kein Zusatznutzen beansprucht.

CHC: Chronische Hepatitis C; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, begründet sich wie folgt:

Auf Basis der angenommenen Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt) der HCV-Infektion in Deutschland wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von 5.280 (660-10.560) diagnostizierten, jugendlichen Patienten (Zielpopulation) ermittelt, die eine HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion (außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose) aufweisen und in der GKV versichert sind. Diese Patienten können gemäß Zulassung eine Therapie mit LDV/SOF beginnen. Da der G-BA für die jugendliche Population verschiedene zVT in Anhängigkeit vom Behandlungsstatus vergeben hat, wird für die getrennte Betrachtung der therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten ein Verhältnis von 76,6% zu 23,4% zugrunde gelegt. Zur Ermittlung der Population der therapienaiven Jugendlichen mit HCV-GT 3-Infektion, die mit LDV/SOF behandelt werden können, wird von 4,6% der Jugendlichen ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt.

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] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology – a clinical textbook. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2017.
- [4] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology. 2014 Jan;59(1):318-27.
- [5] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.
- [6] AASLD-IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [7] 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.
- [8] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [9] 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.
- [10] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? World journal of gastroenterology. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology. 2005 May;41(5):1013-8.

- [16] 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.
- [17] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2016 Jun;19(2):83-95.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2012 Jan 14;18(2):99-104.
- [26] 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.
- [27] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Lee J, Conniff J, Kraus C, Schragger 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.
- [31] Perri GA, Khosravani H. Complications of end-stage liver disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016 Jan;62(1):44-50.
- [32] 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.
- [33] Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:29.
- [34] Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2015 Nov;17(11):707-11.
- [35] Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PloS one*. 2010 Jul 13;5(7):e11542.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995 Dec;19(12):1409-17.
- [39] 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.
- [40] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
- [41] 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.
- [42] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Dezember 2015.
- [43] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertipen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [44] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys[®] 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertipen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [45] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.
- [46] Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013 Apr;56(7):961-7.
- [47] Thorne C, Indolfi G, Turkova A, Giaquinto C, Nastouli E. Treating hepatitis C virus in children: time for a new paradigm. *Journal of virus eradication*. 2015 Jul 01;1(3):203-5.
- [48] Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):468-79.
- [49] 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.

- [50] European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Harvoni. International non-proprietary name: ledipasvir/sofosbuvir. Procedure No: EMEA/H/C/003850/II/0039. 2017.
- [51] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [52] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Jun;54(6):838-55.
- [57] Robert Koch-Institut. GBE-Themenheft Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2016.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [64] Lee A, Rajanayagam J, Abdel-Hady M. Chronic Hepatitis C Infection in Children: Current Treatment and New Therapies. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015 Mar;3(1):36-41.
- [65] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2016 bei Jugendlichen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 3. Juli 2017).

- [66] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015/2016 nach Geschlecht bei Jugendlichen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 3. Juli 2017).
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 21. März 2016 – 105/16: Nettozuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern im Jahr 2015 bei 1,1 Millionen. 2016.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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 (aufgerufen am: 1. Juni 2017).
- [74] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [75] 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).
- [76] 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).
- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.

- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1900-7.
- [88] Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008 Feb;27(2):142-8.
- [89] Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of hepatology*. 2010 Apr;52(4):501-7.
- [90] Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):450-8 e1.
- [91] Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Journal of hepatology*. 2010 Jun;52(6):827-31.
- [92] 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.

- [93] 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 3-9 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 3-9: 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)
zbAM				
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	LDV/SOF: 56 d
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 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>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 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>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>				
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	1 x täglich 2 x täglich LDV/SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168 d RBV: 168 d
zVT				
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
PEG-IFN-2a +RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2a+RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG-IFN-2a: 48 d RBV: 336 d
PEG-IFN-2a +RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2a+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG-IFN-2a: 24 d RBV: 168 d
PEG-IFN-2b +RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2b+RBV 52 Wochen	1 Behandlungszyklus von 52 Wochen	PEG-IFN-2b: 52 d RBV: 365 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)
PEG-IFN-2b +RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2b+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG-IFN-2b: 24 d RBV: 168 d
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	patientenindividuell		
<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: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann LDV/SOF auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den hier angelegten Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; d: Tage; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapie-naiv; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle in Tabelle 3-9 angegebenen Behandlungsmodi wurden aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Wenn nicht anders angegeben, folgt die Dosierung von PEG-IFN (2a/b) für die folgenden genannten Regime einem Schema mit Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF). Zur Berechnung der KOF wird die in der Fachinformation von Pegasys® angeführte Mosteller-Formel verwendet [2]:

$$\text{KOF in (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Gewicht [kg]}) / 3.600}$$

Diese Formel speist sich aus den Informationen zur Körpergröße und zum Körpergewicht des jugendlichen Patienten. Zur Bestimmung der durchschnittlichen Körpergröße und des Körpergewichts eines 12-jährigen Patienten wurden die Ergebnisse eines Kinder- und

Jugendgesundheits surveys des Bundesgesundheitsblatts herangezogen [4]. Unter Verwendung der durchschnittlichen Körpergröße und des durchschnittlichen Körpergewichts von 12-beziehungsweise 17-Jährigen ergibt sich eine mittlere KOF dieser Altersgruppen von 1,46 m² für 12-Jährige und von 1,78 m² für 17-Jährige (siehe Tabelle 3-10).

Wenn nicht anders angegeben, folgt die Dosierung von RBV für die folgenden genannten Regime einem gewichtsabhängigen Schema, wobei das durchschnittliche Körpergewicht von 12-Jährigen sowie von 17-Jährigen (siehe Tabelle 3-10) ebenfalls dem Jugendgesundheits survey entnommen wurden [4].

Tabelle 3-10: Mittelwerte von Körpergröße und –gewicht nach Alter und Geschlecht

	12-Jährige		17-Jährige	
	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen
Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	50,3	47,3	61,8	71,6
Gesamtdurchschnitt Körpergewicht (kg)	48,8		66,7	
Durchschnittliche Körpergröße (cm)	157,3	155,1	165,2	178,2
Gesamtdurchschnitt Körpergröße (cm)	156,2		171,7	
Körperoberfläche (KOF)^a (m²)	1,46^b		1,78^b	
a: Berechnung unter Verwendung der Mosteller-Formel [2]				
b: Gerundeter Wert				

Angaben zum Behandlungsmodus von LDV/SOF

Gemäß Fachinformation wird die Therapie von Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) allein oder in Kombination mit RBV durchgeführt [1]:

Die Dauer der Behandlung von therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen ohne Zirrhose mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) beträgt gemäß Fachinformation 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Bei therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 1-Infektion ohne Zirrhose kann LDV/SOF für 8 Wochen in Betracht gezogen werden [1, 5].

Bei therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit kompensierter Zirrhose beträgt die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF (90 mg/400 mg) 24 Wochen – mit folgenden Ausnahmen: LDV/SOF für 12 Wochen kann bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Zudem ist LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen in dieser Population ebenfalls zugelassen [1, 5]. Da die angelegten Spannen diese Behandlungsoption abdecken, wird auf diese Darstellung verzichtet.

Jugendliche Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung werden mit LDV/SOF+RBV über 24 Wochen behandelt [1].

Angaben zum Behandlungsmodus von PEG-IFN-2a+RBV

Für die Behandlung von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit PEG-IFN-2a+RBV wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen. Für die Behandlung von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit PEG-IFN-2a+RBV wird eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen [2, 5]. Bei Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion kann die Therapie, wenn zu Woche 24 keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist, auf 24 Wochen verkürzt werden [2]. Laut den Fachinformationen von Pegasys[®] und Copegus[®] wird PEG-IFN-2a einmal wöchentlich und RBV zweimal täglich verabreicht [2, 5]. Pegasys[®] soll nicht bei Kindern mit einer KOF von unter 0,71 m² angewendet werden [2, 5].

Angaben zum Behandlungsmodus von PEG-IFN-2b+RBV

Für die Behandlung von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion mit PEG-IFN-2b+RBV wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen. Für die Behandlung von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1- oder 4-Infektion mit PEG-IFN-2b+RBV wird eine Therapiedauer von 52 Wochen empfohlen. Laut Fachinformation ist für Jugendliche mit einer HCV-GT 1-Infektion sehr unwahrscheinlich, dass bei ausbleibendem virologischem Ansprechen nach 12-wöchiger Therapie durch die Fortführung der Behandlung ein virologisches Langzeitansprechen erzielt werden kann. Deshalb wird ein Therapieabbruch für diese Patientenpopulation empfohlen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist [3]. Für Patienten mit HCV-GT 5- und 6-Infektion wird in der Fachinformation von PegIntron[®] für PEG2b-basierte Kombinationstherapien keine Dosierungsempfehlung angegeben. Für die Berechnung der Kosten wurden daher im Folgenden lediglich die Behandlung von Patienten mit einer HCV-GT 1 und 4-Infektion berücksichtigt [3]. Laut den Fachinformationen von PegIntron[®] und Copegus[®] wird PEG-IFN-2b einmal wöchentlich und RBV zweimal täglich verabreicht [3, 5].

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 3-9). 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)
zbAM			
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 W	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>			
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	1 x täglich 2 x täglich LDV/SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
zVT			
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
PEG-IFN-2a +RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2a+RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen
PEG-IFN-2a +RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2a+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
PEG-IFN-2b +RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2b+RBV 52 Wochen	1 Behandlungszyklus von 52 Wochen
PEG-IFN-2b +RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2b+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	patientenindividuell	
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit,</i>			

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>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: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; d: Tage; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapie-naiv; 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)
zbAM				
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF: 56 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 56 Tbl./56 DDD ^e
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 Tbl. oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD ^e
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	LDV/SOF: 84 oder 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 Tbl. oder 168 Tbl./ 84 oder 168 DDD ^e
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>				
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	LDV/SOF: 168 d RBV: 168 d	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag RBV: 600-1000 mg/Tag	LDV/SOF: 168 Tbl./168 DDD ^e RBV: 504 Tbl.-840 Tbl. 168 DDD ^e = 100.800 mg-168.000 mg
zVT				
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	PEG-IFN-2a: 48 d RBV: 336 d	PEG-IFN-2a: 135 µg-180 µg/Woche RBV: 800-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2a: 48 FS 336 DDD ^e = 6.480 µg-8.640 µg RBV: 1.344 Tbl.-1.680 Tbl. 336 DDD ^e =268.800 mg- 336.000 mg
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	PEG-IFN-2a: 24 d RBV: 168 d	PEG-IFN-2a: 135 µg-180 µg/Woche RBV: 800-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2a: 24 FS 168 DDD ^e = 3.240 µg-4.320 µg RBV: 672 Tbl.-840 Tbl. 168 DDD ^e =134.400 mg- 168.000 mg

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)
PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	PEG-IFN-2b: 52 d RBV: 365 d	PEG-IFN-2b: 80 µg-120 µg/Woche RBV: 600-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2b: 52 FP 365 DDD ^e = 4.160 µg-6.240 µg RBV: 1.095 Tbl.-1.825 Tbl. 365 DDD ^e =219.000 mg- 365.000 mg
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	PEG-IFN-2b: 24 d RBV: 168 d	PEG-IFN-2b: 80 µg-120 µg/Woche RBV: 600-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2b: 24 FP 168 DDD ^e = 1.920 µg-2.880 µg RBV: 504 Tbl.-840 Tbl. 168 DDD ^e =100.800 mg- 168.000 mg
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	patientenindividuell		
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>e: Da sich die amtliche ATC/DDD-Klassifikation nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird bei abweichender Dosierung für Jugendliche zur Ermittlung der DDD die entsprechende empfohlene Dosierung der Fachinformation dargestellt.</p> <p>ATC/DDD-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen; BSC: Best Supportive Care; d: Tage; DDD: Defined daily dose; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; TE: Therapieerfahren; TN: Therapie-naiv; 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 wird 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 [1-3, 5]. Die Festlegung der Defined Daily Dose (DDD) für die betrachteten Arzneimittel wird der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen (ATC/DDD-Klassifikation) entnommen [6]. Die amtliche ATC/DDD-Klassifikation bezieht sich normalerweise nur auf erwachsene Patienten; eine Ausnahme stellen Zubereitungen dar, die ausschließlich für Kinder bestimmt sind und für die es eine eigene DDD für Kinder gibt [7]. Hier geht die Dosierungsempfehlung für Kinder von einem mittleren Körpergewicht von 25 kg aus, was einem Alter von 7 bis 8 Jahren entspricht. Deshalb werden zur Ermittlung der DDD für die Population der jugendlichen Patienten die empfohlenen Dosierungen der jeweiligen Fachinformationen hinzugezogen [6, 7].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF

Gemäß der 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) berechnet sich unter Berücksichtigung der Therapiedauer und der Patientenpopulation entsprechend der Fachinformation von LDV/SOF.

8-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 1 ohne Zirrhose

1 Tablette pro Behandlungstag*56 Behandlungstage im Jahr/1 LDV/SOF = 56 DDD

Dies entspricht 56 Tabletten für eine 8-wöchige-Therapie.

12 oder 24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive und therapieerfahrene jugendliche Patienten, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose

1 Tablette pro Behandlungstag*84 oder 168 Behandlungstage im Jahr/1 LDV/SOF = 84 oder 168 DDD

Dies entspricht 84 oder 168 Tabletten für eine 12 oder 24-wöchige-Therapie.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Jugendliche Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung

1 Tablette pro Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr/1 LDV/SOF = 168 DDD

Dies entspricht 168 Tabletten für eine 24-wöchige-Therapie.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von PEG-IFN-2a

Entsprechend der Fachinformation von Pegasys[®] wird PEG-IFN-2a abhängig von der KOF in einer wöchentlichen Gesamtdosis in einer Fertigspritze verabreicht [2]. Da zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD keine Daten zu der hier dargestellten Population zur Verfügung stehen, wird zur Ermittlung der DDD für die Population der jugendlichen Patienten die empfohlene Dosierung der Fachinformation hinzugezogen.

Die Dosis wird bei jugendlichen Patienten mit Hilfe der KOF bestimmt. Zur Berechnung der KOF wird die mit der Mosteller-Formel berechnete durchschnittliche KOF eines/einer 12-Jährigen von $1,46 \text{ m}^2$ verwendet. Laut Fachinformation von Pegasys[®] wird bei einer KOF zwischen $1,09 \text{ m}^2$ bis $1,51 \text{ m}^2$ eine wöchentliche Dosis von $135 \mu\text{g}$ PEG-IFN-2a empfohlen [2]. Somit wird unter Berücksichtigung der Therapiedauer und der relevanten Patientenpopulation von einer Dosierung von $135 \mu\text{g}$ pro Woche ausgegangen. Zur Berechnung der KOF von 17-Jährigen wird ebenfalls die durch die Mosteller-Formel berechnete durchschnittliche KOF von $1,78 \text{ m}^2$ verwendet. Laut Fachinformation von Pegasys wird oberhalb einer KOF von $1,51 \text{ m}^2$ die Dosis auf $180 \mu\text{g}$ pro Woche erhöht.

48-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Die Bestimmung des unteren Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich wie folgt:

$135 \mu\text{g}$ pro Woche*48 Behandlungstage pro Jahr = $6.480 \mu\text{g}$

Dies entspricht 48 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à $135 \mu\text{g}$) für eine 48-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird folgendermaßen berechnet:

$180 \mu\text{g}$ pro Woche*48 Behandlungstage pro Jahr = $8.640 \mu\text{g}$

Dies entspricht 48 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à $180 \mu\text{g}$) für eine 48-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose

Die Bestimmung des unteren Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich wie folgt:

$135 \mu\text{g}$ pro Woche*24 Behandlungstage pro Jahr = $3.240 \mu\text{g}$.

Dies entspricht 24 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à $135 \mu\text{g}$) für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

$$180 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 4.320 \mu\text{g}$$

Dies entspricht 24 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à 180 μg) für eine 24-wöchige Therapie.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von PEG-IFN-2b

Die Dosis von PEG-IFN-2b wird bei jugendlichen Patienten ebenfalls unter Verwendung der KOF bestimmt. Die empfohlene Dosierung liegt infolgedessen bei einer KOF von 1,46 m² (12-Jährige; gerundete Darstellung) laut Fachinformation von PegIntron[®] (60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ pro Woche) bei 87,31 μg und bei einer Körperoberfläche von 1,78 m² (17-Jährige; gerundete Darstellung) bei 107,02 μg [3]. Um auch jugendliche Patienten, die etwas unter oder über den Durchschnittswerten liegen, zu erfassen, wird von einer Dosierungsspanne von 80 μg bis 120 μg ausgegangen. Entsprechend der Fachinformation von PegIntron[®] wird PEG-IFN-2b einmal wöchentlich (1 Fertigen à 80 μg oder 120 μg) in einer wöchentlichen Gesamtdosis von 80 μg beziehungsweise 120 μg in einem Fertigen verabreicht [3]. Auch in diesem Fall wird zur Berechnung der DDD die Fachinformation zugezogen:

52-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt:

$$80 \mu\text{g pro Woche} * 52 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 4.160 \mu\text{g}$$

Dies entspricht 52 Fertigen (1 Fertigen à 80 μg) für eine 52-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird folgendermaßen berechnet:

$$120 \mu\text{g pro Woche} * 52 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 6.240 \mu\text{g}$$

Dies entspricht 52 Fertigen (1 Fertigen à 120 μg) für eine 52-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt:

$$80 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.920 \mu\text{g}$$

Dies entspricht 24 Fertigen (je 1 Fertigen à 80 μg) für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

$$120 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.880 \mu\text{g}$$

Dies entspricht 24 Fertigpens (je 1 Fertigpen à 120 µg) für eine 24-wöchige Therapie

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV

LDV/SOF+RBV⁶

Für die Kombinationstherapie von LDV/SOF+RBV wird, laut Fachinformation von Copegus[®] die RBV-Dosis basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht gegeben. Somit wird mit Hilfe des berechneten durchschnittlichen Körpergewichts eines/einer 12-Jährigen (48,8 kg) sowie eines/einer 17-Jährigen (66,7 kg) und der Fachinformation von Copegus[®] eine Dosierungsspanne von 600 mg bis 1.000 mg (à 200 mg pro Tablette) pro Tag, verteilt auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends), bestimmt [5]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulation und der empfohlenen Therapiedauer unter Verwendung der Fachinformation.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Jugendliche Patienten mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich wie folgt:

600 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 100.800 mg

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 168.000 mg

Daraus ergibt sich eine RBV-Spanne von 504-840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

PEG-IFN-2a+RBV

Für eine Kombinationstherapie mit Pegasys[®] wird laut Fachinformation als RBV-Präparat Copegus[®] empfohlen [2, 5]. Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 12-Jährigen (48,8 kg) kann aus der Fachinformation von Pegasys[®] entnommen werden, dass die Dosierung von RBV bei minimal 800 mg am Tag liegt. Da das durchschnittliche Körpergewicht von 17-jährigen Jugendlichen bei 66,7 kg liegt, wird als obere Grenze die höhere Dosis von 1.000 mg pro Tag angenommen. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulation und der empfohlenen Therapiedauer unter Verwendung der Fachinformation [2].

⁶ RBV wird in Kombination mit LDV/SOF für jugendliche Patienten mit HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose für die 12-wöchige Therapie empfohlen (siehe Fachinformation [1]). Da die Kombinationstherapie mit RBV für 12 Wochen in den angelegten Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet.

48-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch berechnet sich wie folgt:

800 mg pro Behandlungstag*336 Behandlungstage pro Jahr = 268.800 mg

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag*336 Behandlungstage pro Jahr = 336.000 mg

Daraus ergibt sich eine RBV-Spanne von 1.344-1.680 Tabletten für eine 48-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose

Somit ergibt sich der untere Jahresdurchschnittsverbrauch wie folgt:

800 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 134.400 mg

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 168.000 mg

Daraus ergibt sich eine RBV-Spanne von 672-840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

PEG-IFN-2b+RBV

Da für die Kombinationstherapie von RBV mit PEG-IFN-2b keine Empfehlung zur Verwendung eines bestimmten RBV-Präparats ausgesprochen wird, wird ebenfalls Copegus[®] verwendet. Laut den Fachinformationen von PegIntron[®] und Copegus[®] wird RBV in gewichtsabhängiger Dosis verabreicht [3, 5]. Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 12-Jährigen (48,8 kg) sowie eines/einer 17-Jährigen (66,7 kg) und der Fachinformation von Copegus[®] wird eine Dosierungsspanne von 600 mg (3 Tabletten, 1 morgens, 2 abends) bis 1.000 mg pro Tag bestimmt [5]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD wird in diesem Fall ebenfalls der Fachinformation entnommen:

52-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 1 oder 4 ohne oder mit kompensierter Zirrhose

In diesem Fall wird der untere Jahresdurchschnittsverbrauch wie folgt berechnet:

600 mg pro Behandlungstag*365 Behandlungstage pro Jahr=219.000 mg

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag*365 Behandlungstage pro Jahr=365.000 mg

Daraus ergibt sich eine RBV-Spanne von 1.095-1.825 Tabletten für eine 52-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- relevante Patientenpopulationen: Therapienaive jugendliche Patienten, HCV-GT 3 mit kompensierter Zirrhose

Somit ergibt sich der untere Jahresdurchschnittsverbrauch wie folgt:

600 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr=100.800 mg

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr=168.000 mg

Daraus ergibt sich eine RBV-Spanne von 504-840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

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) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
LDV/SOF (Harvoni [®] 90 mg/400 mg, 28 Tbl.)	17.666,23 €	17.664,46 € (1,77 € ^b ; 0,00 € ^c)
PEG-IFN-2a (Pegasys [®] 135 µg, 12 FS)	2.898,98 €	2.632,25 € (264,96 € ^b ; 1,77 € ^c)
PEG-IFN-2a (Pegasys [®] 180 µg, 12 FS)	3.362,30 €	3.052,37 € (308,16 € ^b ; 1,77 € ^c)
PEG-IFN-2b (PegIntron [®] 80 µg, 4 FP)	707,30 €	666,98 € (38,55 € ^b ; 1,77 € ^c)
PEG-IFN-2b (PegIntron [®] 80 µg, 12 FP)	2.052,13 €	1.936,44 € (113,92 € ^b ; 1,77 € ^c)
PEG-IFN-2b (PegIntron [®] 120 µg, 4 FP)	1.206,17 €	1.138,23 € (66,17 € ^b ; 1,77 € ^c)
PEG-IFN-2b (PegIntron [®] 120 µg, 12 FP)	3.481,20 €	3.283,89 € (195,54 € ^b ; 1,77 € ^c)
RBV (Copegus [®] 200 mg, 168 Tbl.)	1.004,21 €	822,27 € (180,17 € ^b ; 1,77 € ^c)
RBV (Copegus [®] 200 mg, 112 Tbl.)	673,14 €	551,26 € (120,11 € ^b ; 1,77 € ^c)
BSC/keine antivirale Therapie	patientenindividuell	
Stand: Lauer-Taxe 15. Juni 2017		
a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V		
b: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers		
c: Rabatt nach § 130 SGB V		
AMG: Arzneimittelgesetz; BSC: Best Supportive Care; FP: Fertipgen; FS: Fertigspritze; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; 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 aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten werden 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) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von LDV/SOF

Der Apothekenabgabepreis von Harvoni[®] (LDV/SOF, 90 mg/400 mg pro Tablette) wurde der Lauer-Taxe (Preisstand 15. Juni 2017) entnommen. Er beträgt mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten pro Packung 17.666,23 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt.]) [8]. 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[®] wurden die Kosten pro Tablette mit 630,87 € (gerundeter Wert)=17.664,46 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

Angaben zu den Kosten von PEG-IFN-2a

Der Apothekenabgabepreis von Pegasys[®] (PEG-IFN-2a, 135 µg pro Fertigspritze und 180 µg pro Fertigspritze) wurde jeweils aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15. Juni 2017) entnommen. Für das Präparat mit 135 µg pro Fertigspritze beträgt der Apothekenabgabepreis 2.898,98 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 12 Fertigspritzen [8]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 264,96 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2.632,25 €. Für das Präparat mit 180 µg pro Fertigspritze beträgt der Apothekenabgabepreis 3.362,30 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 12 Fertigspritzen [8]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 308,16 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.052,37 €.

Für die Berechnung der Therapieschemata (24 und 48 Wochen), die eine Gabe von PEG-IFN-2a mit einer unteren Dosierung von 135 µg und mit einer oberen Dosierung von 180 µg (24 Fertigspritzen mit der entsprechenden Dosierung) einschließen, wird eine Zusammenstellung von 24 beziehungsweise 48 Fertigspritzen à 135 µg beziehungsweise à 180 µg angenommen.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys[®] (PEG-IFN-2a, 135 µg pro Fertigspritze) werden die Kosten pro Fertigspritze mit 219,35 € (gerundeter Wert)=2.632,25 € pro Packung/12 Fertigspritzen ermittelt.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys[®] (PEG-IFN-2a, 180 µg pro Fertigspritze) werden die Kosten pro Fertigspritze mit 254,36 € (gerundeter Wert)=3.052,37 € pro Packung/12 Fertigspritzen ermittelt.

Angaben zu den Kosten von PEG-IFN-2b

Der Apothekenabgabepreis von PegIntron[®] (PEG-IFN-2b, 80 µg pro Fertipen und 120 µg pro Fertipen) wurde jeweils als preisgünstiges Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15. Juni 2017) entnommen. Für das Präparat mit 80 µg pro Fertipen beträgt der Apothekenabgabepreis 2.052,13 € (inkl. 19% MwSt.) bei einer Packungsgröße von 12 Fertipens sowie 707,30 € (inkl. 19% MwSt.) bei einer Packungsgröße von 4 Fertipens [8]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; Apothekenrabatt) ergeben sich folgende Arzneimittelpreise aus GKV-Perspektive: Für eine Packungsgröße von 12 Fertipens: 1.936,44 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 113,92 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) sowie für eine Packungsgröße von 4 Fertipens: 666,98 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 38,55 €; Apothekenrabatt: 1,77 €). Für das Präparat mit 120 µg pro Fertipen beträgt der Apothekenabgabepreis je nach Packungsgröße zwischen 1.206,17 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 4 Fertipens und 3.481,20 € für eine Packungsgröße von 12 Fertipens [8]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; Apothekenrabatt) ergeben sich folgende Arzneimittelpreise aus GKV-Perspektive: Für eine Packung von 4 Fertipens: 1.138,23 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 66,17 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) und für eine Packung von 12 Fertipens: 3.283,89 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 195,54 €; Apothekenrabatt: 1,77 €).

Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von PEG-IFN-2b über 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 80 µg und einer oberen Dosierung von 120 µg (24 Fertipens à 80 µg beziehungsweise à 120 µg) vorsieht, wird jeweils eine Zusammenstellung von 24 Fertipens aus 2 Packungen à 12 Fertipens angenommen. Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von PEG-IFN-2b über 52 Wochen mit einer unteren Dosierung von 80 µg und einer oberen Dosierung von 120 µg (52 Fertipens à 80 µg beziehungsweise à 120 µg) vorsieht, wird jeweils eine Zusammenstellung von 52 Fertipens aus 4 Packungen à 12 Fertipens und einer Packung à 4 Fertipens angenommen.

Basierend auf dem Packungspreis von PegIntron[®] (PEG-IFN-2b, 80 µg pro Fertipen) werden die Kosten pro Fertipen mit 166,75 € (gerundeter Wert)=666,98 €/4 Fertipens und 161,37 € (gerundeter Wert)=1.936,44 €/12 Fertipens ermittelt.

Basierend auf dem Packungspreis von PegIntron[®] (PEG-IFN-2b, 120 µg pro Fertipen) werden die Kosten pro Fertipen mit 284,56 € (gerundeter Wert)=1.138,23 €/4 Fertipens und mit 273,66 € (gerundeter Wert)=3.283,89 €/12 Fertipens ermittelt.

Angaben zu den Kosten von RBV

Die Apothekenabgabepreise der benötigten Packungsgrößen von Copegus[®] (RBV, 200 mg pro Tablette) als Kombinationstherapie sowohl mit LDV/SOF wie auch mit PEG-IFN werden der Lauer-Taxe (Preisstand 15. Juni 2017) entnommen [8]. Für die Packungsgröße von 168 Tabletten beträgt der Apothekenabgabepreis 1.004,21 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers:

180,17 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich somit ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 822,27 €. Basierend auf dem Packungspreis von Copegus[®] werden die Kosten pro Tablette mit 4,89 € (gerundeter Wert)=822,27 € pro Packung/168 Tabletten ermittelt.

Der Apothekenabgabepreis für die Packungsgröße von 112 Tabletten beträgt hingegen 673,14 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 120,11 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich hier ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 551,26 €. Basierend auf dem Packungspreis von Copegus[®] werden die Kosten pro Tablette mit 4,92 € (gerundeter Wert)=551,26 € pro Packung/112 Tabletten ermittelt.

LDV/SOF+RBV

24-wöchige Therapie

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit LDV/SOF über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 504 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird eine Packungsgröße von 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 504 Tabletten aus 3 Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

PEG-IFN-2a+RBV

48-wöchige Therapie

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV über einen Zeitraum von 48 Wochen mit einer unteren Dosierung von 1.344 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 1.680 Tabletten (à 200 mg RBV) wird jeweils die Packungsgröße von 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 1.344 Tabletten aus 8 Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 1.680 Tabletten aus 10 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

24-wöchige Therapie

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit PEG-IFN-2a über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 672 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird die Packungsgröße à 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 672 Tabletten aus vier Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

PEG-IFN-2b+RBV***52-wöchige Therapie***

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV über einen Zeitraum von 52 Wochen mit einer unteren Dosierung von 1.095 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 1.825 Tabletten (à 200 mg RBV) wird jeweils die Packungskombination verwendet, aus welcher sich der günstigste Gesamtpreis ergibt. Deshalb wird zur Berechnung der unteren Dosierung eine Zusammenstellung von 1.095 Tabletten aus 6 Packungen à 168 Tabletten und einer Packung à 112 Tabletten, zur Berechnung der oberen Dosierung eine Zusammenstellung von 1.825 Tabletten aus 11 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

24-wöchige Therapie

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit PEG-IFN-2b über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 504 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird durchgängig die Packungsgröße à 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der jeweils günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 504 Tabletten aus 3 Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

Berechnung der Jahresarzneimittelkosten

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten ist es erforderlich, 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten/Fertigspritzen/Fertigpens (\triangleq Packungen)	Jahresarzneimittelkosten ^a
zbAM		
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>		
LDV/SOF 8 Wochen^b LDV/SOF (28 Tbl.)	56 Tbl. (2)	35.328,92 €
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen^c LDV/SOF (28 Tbl.)	84 Tbl. (3) oder 168 Tbl. (6)	52.993,38 €-105.986,76 €
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>		
LDV/SOF 12 oder 24 Wochen^c LDV/SOF (28 Tbl.)	84 Tbl. (3) oder 168 Tbl. (6)	52.993,38 €-105.986,76 €
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>		
LDV/SOF+RBV 24 Wochen LDV/SOF (28 Tbl.) RBV: (168 Tbl./112 Tbl.)	168 Tbl. (6) 504 Tbl. (3)-840 Tbl. (5)	108.453,57 €-110.098,11 € 105.986,76 € 2.466,81 €-4.111,35 €
zVT		
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>		
PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen^d PEG-IFN-2a (135 µg) (12 FS) PEG-IFN-2a (180 µg) (12 FS) RBV (168 Tbl.)	48 FS (4) 48 FS (4) 1.344 Tbl.(8)-1.680 Tbl. (10)	17.107,16 €-20.432,18 € 10.529,00 € 12.209,48 € 6.578,16 €-8.222,70 €
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen^d PEG-IFN-2a (135 µg) (12 FS) PEG-IFN-2a (180 µg) (12 FS) RBV (168 Tbl.)	24 FS (2) 24 FS (2) 672 Tbl.(4)-840 Tbl. (5)	8.553,58 €-10.216,09 € 5.264,50 € 6.104,74 € 3.289,08 €-4.111,35 €
PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen^d PEG-IFN-2b (80 µg) (4 FP) PEG-IFN-2b (80 µg) (12 FP) PEG-IFN-2b (120 µg) (4 FP) PEG-IFN-2b (120 µg) (12 FP) RBV (168 Tbl./112 Tbl.)	PEG-IFN-2b: <i>80 µg:</i> 52 FP: 48 FP (4)+4 FP (1) <i>120 µg:</i> 52 FP: 48 FP (4)+4 FP (1) 1.095 Tbl. (6/1)-1.825 Tbl. (11/0)	13.897,62 €-23.318,76 € PEG-IFN-2b: 8.412,74 € 14.273,79 € 5.484,88 €-9.044,97 €

Therapie (Packungsgröße)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten/Fertigspritzen/Fertigpens (\triangleq Packungen)	Jahresarzneimittelkosten ^a
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen^d		6.339,69 €-10.679,13 €
PEG-IFN-2b (80 µg) (12 FP)	24 FP (2)	3.872,88 €
PEG-IFN-2b (120 µg) (12 FP)	24 FP (2)	6.567,78 €
RBV (168 Tbl.)	504 Tbl.(3)-840 Tbl. (5)	2.466,81 €-4.111,35 €
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>		
BSC/keine antivirale Therapie	patientenindividuell	
<p>a: Die Berechnung der Jahresarzneimittelkosten erfolgt anhand der Anzahl der für das jeweilige Regime benötigten Packungen.</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden (siehe Fachinformation [1]). Da die Kombinationstherapie mit RBV in der Spanne enthalten ist, wird hier auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>d: Durch die variablen Dosierungshöhen ergeben sich für PEG-IFN-2a, PEG-IFN-2b und RBV verschiedene Möglichkeiten, die erforderliche Anzahl an Tabletten aus Packungen mit unterschiedlichen Dosierungen zusammenzustellen. Zur Berechnung der Jahresarzneimittelkosten wurde jeweils nur die niedrigste Dosierung mit der niedrigsten Zeitspanne sowie die höchste Dosierung mit der höchsten Zeitspanne berücksichtigt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; FP: Fertigpen; FS: Fertigspritze; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; TE: Therapieerfahren; TN: Therapie-naiv; W: Wochen; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von LDV/SOF

8-wöchige Therapie

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der täglich einmaligen Gabe von LDV/SOF über 8 Wochen beträgt 56 Tabletten (2 Packungen à 28 Tabletten). Somit wird für die 8-wöchige Therapie mit LDV/SOF von Jahrestherapiekosten in der Höhe von 35.328,92 € ausgegangen.

12 oder 24-wöchige Therapie

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der täglich einmaligen Gabe von LDV/SOF über 12 Wochen beträgt 84 Tabletten (3 Packungen à 28 Tabletten) und über 24 Wochen 168 Tabletten (6 Packungen à 28 Tabletten). Somit wird für LDV/SOF von unteren Jahrestherapiekosten in der Höhe von 52.993,38 € und oberen Jahresarzneimittelkosten in der Höhe von 105.986,76 € ausgegangen.

Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von LDV/SOF+RBV***24-wöchige Therapie***

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der täglich einmaligen Gabe von LDV/SOF und über 24 Wochen beträgt 168 Tabletten (6 Packungen à 28 Tabletten). Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier eine Spanne (3-5 Packungen à 168 Tabletten) angesetzt. Somit wird für LDV/SOF+RBV von unteren Jahrestherapiekosten in der Höhe von 108.453,57 € und oberen Jahresarzneimittelkosten in der Höhe von 110.098,11 € ausgegangen.

Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von PEG-IFN-2a+RBV

Da die Dosis von PEG-IFN-2a auf der KOF des Patienten basiert, wird hier eine Spanne angesetzt. Basierend auf der Fachinformation von Pegasys[®] wird von einer unteren Dosis von 135 µg für 12-Jährige und von einer oberen Dosis von 180 µg für 17-Jährige ausgegangen. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier ebenfalls eine Spanne (8-10 Packungen à 168 Tabletten) angesetzt:

48-wöchige Therapie

Aufgrund dieser Berechnungen können untere Jahresarzneimittelkosten von 17.107,16 € und obere Jahresarzneimittelkosten von 20.432,18 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2a+RBV ermittelt werden.

24-wöchige Therapie

Aufgrund dieser Berechnungen können untere Jahresarzneimittelkosten von 8.553,58 € und obere Jahresarzneimittelkosten von 10.216,09 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2a+RBV ermittelt werden.

Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von PEG-IFN-2b+RBV

Da die Dosis von PEG-IFN-2b auf der KOF des Patienten basiert, wird auch hier eine Spanne angesetzt. Basierend auf der Fachinformation von PegIntron[®] wird von einer unteren Dosis von 80 µg für 12-Jährige und von 120 µg für 17-Jährige ausgegangen. Bei einer 5-wöchigen Therapie werden 4 Packungen mit je 12 Fertigungs sowie eine Packung mit 4 Fertigungs der jeweiligen Dosierung verwendet. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier ebenfalls je nach Körpergewicht eine Spanne (von 6 Packungen à 168 Tabletten sowie 1 Packung à 112 Tabletten bis zu 11 Packungen à 168 Tabletten) angesetzt:

52-wöchige Therapie

Aufgrund dieser Berechnungen können untere Jahresarzneimittelkosten von 13.897,62 € und obere Jahresarzneimittelkosten von 23.318,76 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2b+RBV ermittelt werden.

24-wöchige Therapie

Aufgrund dieser Berechnungen können untere Jahresarzneimittelkosten von 6.339,69 € und obere Jahresarzneimittelkosten von 10.679,13 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2b+RBV ermittelt werden.

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
zbAM				
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 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 für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>				
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	keine	k. A.	k. A.
zVT				
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	1 mal	1 mal
	TN Jugendliche, HCV-GT 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2 mal	2 mal
	TN Jugendliche, HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	k. A.	k. A.
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 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
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	patientenindividuell		
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; d: Tage; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; k. A.: Keine Angabe; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; 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.

Entsprechend den Fachinformationen von Harvoni[®], Pegasys[®] und PegIntron[®], sowie Copegus[®] werden die in Tabelle 3-15 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert [1-3, 5]. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar zusammenhängenden Kosten berücksichtigt, die infolge notwendiger zusätzlicher Leistungen anfallen. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben wird die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt [1-3, 5].

Alle im Folgenden aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen zum zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und den vom G-BA festgelegten zVT beziehen sich auf die Empfehlungen der Fachinformationen für die jeweils relevanten Patientenpopulationen (siehe Tabelle 3-15):

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung von LDV/SOF

Gemäß den Fachinformationen von Harvoni® und Copegus® fallen für die relevanten Patientenpopulationen keine therapiebedingten und therapiespezifischen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1, 5].

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung von PEG-IFN-2a+RBV

Laut der Fachinformation von Pegasys® wird bei pädiatrischen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion im Falle eines Nichtansprechens empfohlen, die Therapie nach 24 Wochen abzubrechen. Bei dieser Patientenpopulation erfolgt die Bestimmung der HCV-RNA daher zusätzlich einmalig in Behandlungswoche 24 zur Feststellung eines frühen virologischen Ansprechens [2].

Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Behandlung von PEG-IFN-2b+RBV

Laut der Fachinformation von PegIntron® wird bei pädiatrischen Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion im Falle eines unzureichenden Ansprechens, respektive eines Nichtansprechens nach 12 beziehungsweise 24 Wochen empfohlen, die Therapie zu beenden [3]. Bei dieser Patientenpopulation erfolgt die Bestimmung der HCV-RNA somit zusätzlich in Behandlungswoche 12 und, falls die Therapie daraufhin fortgesetzt wurde, ebenfalls in Behandlungswoche 24 [3].

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 ^a
Quantitative Bestimmung der HCV-RNA (EBM 32823)	89,50 €
a: EBM 2017 (Stand: 3. Quartal 2017) EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; RNA: Ribonukleinsäure	

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

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung wurde die entsprechende Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffer für die in Tabelle 3-16 dargestellte Untersuchung herangezogen.

Die aufgeführten Kosten pro Einheit zur Bestimmung der HCV-RNA wurden aus dem EBM-Katalog 2017 (Stand 3. Quartal 2017) entnommen [9]: Laut EBM-Katalog 2017 wird diese zusätzliche Leistung pro Untersuchung – wie angegeben – pauschal vergütet.

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 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 ^e
zbAM				
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>				
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	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 ^e
zVT				
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €	387.356,00 € ^f Bereich: 48.419,50 €- 774.712,00 € ^f
	TN Jugendliche, HCV-GT 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00 €	774.712,00 € ^f Bereich: 96.839,00 €- 1.549.424,00 € ^f
	TN Jugendliche, HCV-GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	keine	0,00 €	0,00 €
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, 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 ^e
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>				
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose		patientenindividuell	
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>e: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>f: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) 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 ^{e,f}
zbAM			
<i>TN Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	35.328,92 €	145.873.110,68 € ^g Bereich: 18.229.722,72 €- 291.746.221,36 € ^g
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TN Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	21.091.365,24 €- 218.809.666,02 € ^{g,h} Bereich: 2.649.669,00 €- 437.619.332,04 € ^{g,h}
	TN Jugendliche, HCV-GT 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	953.880,84 €- 10.068.742,20 € ^{g,h} Bereich: 105.986,76 €- 20.243.471,16 € ^{g,h}
<i>TE Jugendliche, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
LDV/SOF für 12 oder 24 Wochen ^b	TE Jugendliche, HCV-GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	3.179.602,80 €- 33.332.836,02 € ^{g,h} Bereich: 423.947,04 €- 66.612.678,66 € ^{g,h}
	TE Jugendliche, HCV-GT 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	52.993,38 €- 105.986,76 €	211.973,52 €- 1.748.781,54 € ^{g,h} Bereich: 0,00 €- 3.497.563,08 € ^{g,h}
<i>Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung</i>			
LDV/SOF+RBV für 24 Wochen	Jugendliche, HCV-GT 3 mit komp. Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	108.453,57 €- 110.098,11 €	6.398.760,63 €- 6.495.788,49 € ^g Bereich: 759.174,99 €- 12.881.478,87 € ^g

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{e,f}
zVT			
<i>TN Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
PEG-IFN-2a+RBV für 48 Wochen ^c	TN Jugendliche, HCV- GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	17.196,66 €- 20.521,68 €	74.427.144,48 €- 88.817.831,04 € ^g Bereich: 9.303.393,06 €- 177.635.662,08 € ^g
	TN Jugendliche, HCV- GT 4-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	17.107,16 €- 20.432,18 €	3.438.539,16 €- 4.106.868,18 € ^g Bereich: 444.786,16 €- 8.152.439,82 € ^g
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV- GT 3 mit komp. Zirrhose	8.553,58 €- 10.216,09 €	333.589,62 €- 398.427,51 € ^g Bereich: 42.767,90 €- 796.855,02 € ^g
PEG-IFN-2b+RBV für 52 Wochen ^d	TN Jugendliche, HCV- GT 1 ohne oder mit komp. Zirrhose	14.076,62 €- 23.497,76 €	60.923.611,36 €- 101.698.305,28 € ^g Bereich: 7.615.451,42 €- 203.396.610,56 € ^g
	TN Jugendliche, HCV- GT 4 ohne oder mit komp. Zirrhose	13.897,62 €- 23.318,76 €	2.626.650,18 €- 4.407.245,64 € ^g Bereich: 333.542,88 €- 8.791.172,52 € ^g
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV- GT 3 mit komp. Zirrhose	6.339,69 €- 10.679,13 €	247.247,91 €- 416.486,07 € ^g Bereich: 31.698,45 €- 832.972,14 € ^g

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{e,f}
<i>TE Jugendliche ohne oder mit komp. Zirrhose</i>			
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV- GT 1, 3-6 ohne oder mit komp. Zirrhose	patientenindividuell	
<p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Jugendlichen ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>b: Bei jugendlichen Patienten ohne Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 12 Wochen zugelassen [1].</p> <p>Bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose ist LDV/SOF gemäß Fachinformation mit einer Therapiedauer von 24 Wochen zugelassen; alternativ kann auch LDV/SOF in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1]. Da die Kombinationstherapie mit RBV in den Spannen enthalten ist, wird auf diese Darstellung verzichtet. Zudem kann LDV/SOF für 12 Wochen bei jugendlichen Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden [1].</p> <p>c: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [2].</p> <p>d: Bei jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion von GT 1 mit unzureichendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 12 oder ausbleibendem virologischen Ansprechen in Behandlungswoche 24 wird empfohlen die Kombinationstherapie abzusetzen [3].</p> <p>e: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zbAM behandelt werden.</p> <p>f: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>g: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6 und vom GT 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</p> <p>h: Da ein Anteil der Patienten ohne Zirrhose von 95,4% und von 4,6% für Patienten mit kompensierter Zirrhose angenommen wird (siehe Abschnitt 3.2), 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>BSC: Best Supportive Care; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; komp.: Kompensiert; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; 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 [1]

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF und Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ist kontraindiziert [1]. Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Beispiel: Clonazepam) ergibt sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile [10].

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin, Rifabutin

Eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF und einem der antimykobakteriellen Wirkstoffe Rifampicin oder Rifabutin ist kontraindiziert [1]. Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiel: Ethambutoldihydrochlorid), ergibt sich keine relevante Einschränkung der Verordnungsanteile [11].

Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut

Eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF und Johanniskraut ist kontraindiziert [1]. Da zur Behandlung der Depression alternative Antidepressiva zur Verfügung stehen (Beispiel: Sertralin), ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile [12].

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitoren: Rosuvastatin

Eine gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF und Rosuvastatin ist kontraindiziert [1]. Zur Behandlung von Hypercholesterinämie stehen ebenfalls andere Statine, wie beispielsweise Simvastatin zur Verfügung. Allerdings sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni® die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden, sowie eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen. Somit ergeben sich keine Einschränkung der Versorgungsanteile bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni® [1, 13].

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

Therapieabbrüche

Bei der im Dossier dargestellten, relevanten Studie zu Patienten mit einer chronischen HCV-GT 1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (GS-US-337-1116) ergab sich eine Abbruchrate von 1%. Für die Patienten mit einer HCV-GT 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion wird von vergleichbaren Abbruchraten (1%) ausgegangen.

Tabelle 3-19: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche – Zielpopulation

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation
Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ^a ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die mit einer antiviralen HCV-Therapie beginnen und die Therapie nicht abbrechen.	5.229 ^b
a: Außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose. b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. GT: Genotyp; HCV; Hepatitis C-Virus	

Aufgrund der Tatsache, dass LDV/SOF die erste und einzige DAA-Therapieoption für Jugendliche darstellt, wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz von Harvoni[®] in der relevanten Patientenpopulation gerechnet. Hinsichtlich der jugendlichen Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2017) etwa 70% aller jugendlichen Patienten mit LDV/SOF behandelt werden. Im Jahr 2018 wird ein Marktanteil von ca. 60% (Jahresmittel 2018) erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 50% (Jahresmittel 2019) erwartet.

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.

Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2017 und 2018 wird von einer leicht steigenden Anzahl an jugendlichen HCV-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antivirale Therapie beginnen. Beispielsweise reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten für die relevanten Patientenpopulationen unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von 70% für 2017 wie in Tabelle 3-20 dargestellt.

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

Zielpopulation	Jahrestherapiekosten 2017
Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 1-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion ^a ohne oder mit kompensierter Zirrhose, die mit einer antiviralen HCV-Therapie beginnen und die Therapie nicht abbrechen.	2.331.708,72 €-158.609.186,34 €
a: Außer therapienaive HCV-GT 3-Patienten ohne Zirrhose. GT: Genotyp; HCV; Hepatitis C-Virus	

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. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version).

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[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys[®] 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [3] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron[®] 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick[®] Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [4] Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2007.
- [5] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.

- [6] 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.
- [7] Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2016.
- [8] Lauer-Taxe online. 2017.
- [9] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 32823 Quantitative Bestimmung der Hepatitis B-Virus-DNA oder Hepatitis C-Virus-RNA. 2017.
- [10] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Anteplepsin[®] 0,5 mg/2 mg Tabletten (Clonazepam). Stand der Information: Dezember 2015.
- [11] RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation EMB-Fatol[®] 1,0 g (Ethambutoldihydrochlorid). Stand der Information: April 2016.
- [12] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Zoloft[®] 50 mg/100 mg, Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Juni 2016.
- [13] AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Simvastatin AbZ 10 mg/20 mg/40 mg/80 mg Filmtabletten (Simvastatin). Stand der Information: April 2016.

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 LDV/SOF (Harvoni®) [1].

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit RBV bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. Harvoni kann für 8 Wochen bei TN Patienten mit einer Infektion vom GT 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni+RBV ^a für 12 Wochen oder Harvoni (ohne RBV) für 24 Wochen. Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni+RBV ^a für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekomensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni+RBV ^b für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Harvoni (ohne RBV) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine RBV-Unverträglichkeit besteht.
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom GT 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni+RBV ^a für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
<p>a: Erwachsene: Gewichtsabhängig RBV (<75 kg=1.000 mg und ≥75 kg=1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu RBV siehe Tabelle 3-23 unten.</p> <p>b: Dosisempfehlungen zu RBV für Patienten mit dekomensierter Zirrhose siehe Tabelle 3-22 unten.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RBV: Ribavirin; TN: Therapienaiv</p>	

Tabelle 3-22: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Patienten mit dekompensierter Zirrhose

Patient	RBV-Dosis ^a
Child-Pugh-Turcotte[CPT]-Klasse B-Zirrhose vor Transplantation	1.000 mg täglich bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg
CPT-Klasse-C-Zirrhose vor Transplantation CPT-Klasse-B- oder -C-Zirrhose vor Transplantation	Anfangsdosis 600 mg, die auf maximal 1.000/1.200 mg (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht von <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht von ≥75 kg) erhöht werden kann, wenn sie gut vertragen wird. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.
a: Wenn aus Gründen der Verträglichkeit keine normalisiertere RBV-Dosis (entsprechend Gewicht und Nierenfunktion) erreicht werden kann, sollten 24 Wochen mit Harvoni+RBV in Erwägung gezogen werden, um das Relapse-Risiko zu verringern. CPT: Child-Pugh-Turcotte; RBV: Ribavirin	

Bei Anwendung von RBV in Kombination mit Harvoni siehe auch Fachinformation von RBV.

Bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren wird folgende RBV-Dosis empfohlen, wobei RBV in zwei Tagesdosen aufgeteilt und jeweils zusammen mit einer Mahlzeit angewendet wird:

Tabelle 3-23: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung von Harvoni in Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Körpergewicht kg	RBV-Dosis ^a
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-74	1.000 mg/Tag
>oder = 75	1.200 mg/Tag
a: Orale Anwendung von RBV in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. RBV: Ribavirin	

Dosisanpassungen von RBV bei Erwachsenen mit Tagesdosen von 1.000-1.200 mg

Wird Harvoni in Kombination mit RBV angewendet und bei einem Patienten tritt eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte ggf. die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle

3-24 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 3-24: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni in Erwachsenen

Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥ 2 g/dl im Laufe einer vierwöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz vierwöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis

RBV: Ribavirin

Nach dem Absetzen von RBV aufgrund von Laborwerten, die außerhalb des Normbereiches liegen, oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Behandlung mit RBV mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, RBV wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

Kinder und Jugendliche im Alter von <12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Harvoni bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren vor.

Versäumte Dosis

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

Wenn der Patient eine Dosis 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 zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

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 Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz wurde die Sicherheit von LDV/SOF nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT]-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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 Rosuvastatin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Anwendung zusammen mit starken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu signifikant verringerten Plasmakonzentrationen von LDV und SOF, was einen Verlust der Wirksamkeit von Harvoni nach sich ziehen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF enthalten.

GT-spezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-GT, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Zur GT-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV-Infektion vom GT 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit LDV/SOF+RBV, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit SOF+RBV, wurde nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten GT 3-Patienten und bei den therapienaiven Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei GT 3-Infektionen ist die Anwendung von Harvoni (immer in Kombination mit RBV) nur bei Patienten mit einem hohen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression und ohne alternative Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Erwachsenen mit einer HCV-Infektion vom GT 2 und 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Schwere Bradykardie und Herzblock

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von Harvoni und Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Harvoni 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 Harvoni 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 Harvoni eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Harvoni 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.

Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF ist in den meisten Fällen eine Selektion von Nichtstruktur-Protein (NS)5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber LDV erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit LDV/SOF liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit RBV siehe auch Fachinformation von RBV hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Erwachsene mit dekompensierter Zirrhose und/oder Erwachsene vor oder nach einer Lebertransplantation

Die Wirksamkeit von LDV/SOF bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder vor oder nach einer Lebertransplantation mit einer HCV-Infektion vom GT 5 und GT 6 wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit Harvoni sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von LDV und SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat [COBI]) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der

Fixkombinationstablette, die Elvitegravir [EVG]/COBI/Emtricitabin [FTC]/TDF enthält, oder TDF in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir [ATV] oder Darunavir [DRV]) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit EVG/COBI/FTC/ TDF oder mit TDF und 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.

Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Koinfektion mit HCV/HBV

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Harvoni wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von <12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Sonstige Bestandteile

Harvoni enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es enthält außerdem 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 Harvoni LDV und SOF enthält, kann es während der Behandlung mit Harvoni zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

Potentielle Auswirkungen von Harvoni auf andere Arzneimittel

Ledipasvir ist ein *In-vitro*-Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und kann die intestinale Resorption gleichzeitig angewandeter Substrate dieser Transporter erhöhen. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ledipasvir ein schwacher Induktor metabolisierender Enzyme wie Cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2C und Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase (UGT)1A1 sein könnte. Die Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen, die Substrate dieser Enzyme sind, können bei

gleichzeitiger Anwendung mit LDV/SOF vermindert sein. In vitro hemmt LDV die intestinalen Enzyme CYP3A4 und UGT1A1. Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, sollten mit Vorsicht angewendet und die Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Harvoni

LDV und SOF sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, GS-331007 dagegen nicht.

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von LDV und SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von LDV/SOF vermindert wird. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Harvoni ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von LDV und SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Harvoni wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von LDV und SOF verursachen, ohne dass es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; Harvoni kann gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit LDV/SOF, die über CYP450- oder UGT1A1-Enzyme vermittelt werden, sind nicht zu erwarten.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

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

Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Tabelle 3-25 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-KI des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [Geometric Least-Squares Mean] innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien mit LDV/SOF oder mit LDV und SOF als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter LDV/SOF auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL		
		Die Löslichkeit von LDV vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH Wert erhöhen, die Konzentration von LDV verringern.
<i>Antazida</i>		
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ LDV ↔ SOF ↔ GS-331007 (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Harvoni einen zeitlichen Abstand von vier Stunden einzuhalten.
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin (40 mg-Einzeldosis)/LDV (90 mg Einzeldosis) ^c /SOF (400 mg-Einzeldosis) ^{c, d} Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Famotidin ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) SOF ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Harvoni angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<p>Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/LDV (90-mg-Einzeldosis)^c/SOF (400-mg-Einzeldosis)^{c, d}</p> <p>12 Stunden vor Harvoni angewendetes Famotidin^d</p>	<p>LDV ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)</p>	
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
<p>Omeprazol (20 mg einmal täglich)/LDV (90-mg-Einzeldosis)^c/SOF (400-mg-Einzeldosis)^c</p> <p>Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Omeprazol</p> <p>Lansoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Esomeprazol^e</p>	<p>LDV ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)</p>	<p>Protonenpumpeninhibitoren in Dosen, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind, können gleichzeitig mit Harvoni eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht vor Harvoni eingenommen werden.</p>
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Harvoni wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).
Digoxin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Digoxin ↔ LDV	Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	↔ SOF ↔ GS-331007 (Hemmung des P-gp)	Konzentration von Digoxin empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Dabigatran ↔ LDV ↔ SOF ↔ GS-331007 (Hemmung des P-gp)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Harvoni wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.
Vitamin-K-Antagonisten	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Eine engmaschige Überwachung des International Normalized Ratio-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Harvoni begründet.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ LDV ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit den starken intestinalen P-gp-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ LDV ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von LDV und SOF und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/LDV (90-mg-Einzeldosis) ^d	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung:	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Rifampicin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C_{max} , C_{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	Rifampicin $\leftrightarrow C_{max}$ $\leftrightarrow AUC$ $\leftrightarrow C_{min}$ Beobachtet: LDV $\downarrow C_{max}$ 0,65 (0,56; 0,76) $\downarrow AUC$ 0,41 (0,36; 0,48) (Induktion des P-gp)	Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/SOF (400-mg-Einzeldosis) ^d	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: Rifampicin $\leftrightarrow C_{max}$ $\leftrightarrow AUC$ $\leftrightarrow C_{min}$ Beobachtet: SOF $\downarrow C_{max}$ 0,23 (0,19; 0,29) $\downarrow AUC$ 0,28 (0,24; 0,32) GS-331007 $\leftrightarrow C_{max}$ 1,23 (1,14; 1,34) $\leftrightarrow AUC$ 0,95 (0,88; 1,03) (Induktion des P-gp)	
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: $\downarrow LDV$ $\downarrow SOF$ $\leftrightarrow GS-331007$ (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Rifabutin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von LDV und SOF und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
SIM (150 mg einmal täglich)/LDV (30 mg einmal täglich)	SIM ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) LDV ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Die Konzentrationen von LDV, SOF und SIM sind erhöht, wenn SIM gleichzeitig mit Harvoni angewendet wird. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
SIM ^h	SIM ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) SOF ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
EFV/FTC/TDF (600 mg/200 mg/300 mg/einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^{c, d} /SOF (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	EFV ↔ C _{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C _{min} 0,91 (0,83; 0,99) FTC ↔ C _{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C _{min} 1,04 (0,98; 1,11) Tenofovir ↑ C _{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C _{min} 2,63 (2,32; 2,97) LDV ↓ C _{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C _{min} 0,66 (0,57; 0,76) SOF	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder EFV/FTC/TDF erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	<p>↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	
<p>FTC/RPV/TDF (200 mg/ 25 mg/ 300 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich)^c/SOF (400 mg einmal täglich)^{c, d}</p>	<p>FTC ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>RPV ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>LDV ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder FTC/RPV/TDF erforderlich.</p>
<p>Abacavir/Lamivudin (600 mg/300 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich)^c/SOF (400 mg einmal täglich)^{c, d}</p>	<p>Abacavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Abacavir/Lamivudin erforderlich.</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	<p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>LDV ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN		
ATV/r (300 mg/100 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^c /SOF (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	<p>ATV ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>LDV ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C_{min} 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder ATV/r erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/FTC+ATV/RTV siehe unten.</p>
ATV/r (300 mg/ 100 mg einmal täglich)+FTC/TDF (200 mg/300 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^c /SOF (400 mg einmal täglich) ^{c, d}	<p>ATV ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p>	<p>Bei Anwendung mit TDF in Kombination mit ATV/RTV bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir.</p> <p>Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Gleichzeitig angewendet ^f	<p>RTV ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>FTC ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>LDV ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>SOF ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C_{min} 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>pharmakokinetischen Verstärker (z. B. RTV oder COBI) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p>Die Konzentrationen von ATV sind ebenfalls erhöht, verbunden mit einem Risiko für erhöhte Bilirubin-Spiegel/Ikterus. Dieses Risiko ist noch höher, wenn im Rahmen der HCV-Behandlung RBV angewendet wird.</p>
DRV/r (800 mg/100 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^d	<p>DRV ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>LDV ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder DRV/r erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/FTC+DRV/RTV siehe unten.</p>
DRV/r (800 mg/100 mg einmal täglich)/SOF (400 mg einmal täglich)	<p>DRV ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p>	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	SOF ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
DRV/r (800 mg/100 mg einmal täglich)+FTC/TDF (200 mg/300 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^c /SOF (400 mg einmal täglich) ^{c, d} Gleichzeitig angewendet ^f	DRV ↔ C _{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98; 1,20) RTV ↔ C _{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34; 1,63) FTC ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C _{min} 1,03 (0,97; 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49; 1,70) LDV ↔ C _{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C _{min} 1,17 (1,04; 1,31) SOF ↓ C _{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82) GS-331007 ↑ C _{max} 1,10 (1,04; 1,16) ↑ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↑ C _{min} 1,26 (1,20; 1,32)	Bei Anwendung mit DRV/RTV in Kombination mit TDF bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. RTV oder COBI) ist nicht erwiesen. Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
LPV/r+FTC/TDF	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ LPV ↑ RTV ↔ FTC ↑ Tenofovir ↑ LDV ↔ SOF ↔ GS-331007	Bei Anwendung mit LPV/RTV in Kombination mit TDF ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. RTV oder COBI) ist nicht erwiesen. Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Tipranavir/r	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ LDV ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Tipranavir/r zu einer niedrigeren Konzentration von LDV und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
RTG (400 mg zweimal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^d	RTG ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) LDV ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder RTG erforderlich.
RTG (400 mg zweimal täglich)/SOF (400 mg einmal täglich) ^d	RTG ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) SOF ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	
EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/ 200 mg/300 mg einmal täglich)/LDV (90 mg einmal täglich) ^c /SOF (400 mg einmal täglich) ^c	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ FTC ↑ Tenofovir Beobachtet: EVG ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) COBI ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) LDV ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) SOF ↑ C _{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) GS-331007 ↑ C _{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C _{min} 1,53 (1,47; 1,59)	Bei Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TDF ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt. Die Sicherheit von TDF im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. RTV oder COBI) ist nicht erwiesen. Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
DTG	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ DTG ↔ LDV ↔ SOF ↔ GS-331007	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ LDV ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Harvoni zusammen mit Johanniskraut, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Hemmung der Wirkstofftransporter OATP und BCRP)	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin (mehrfache Erhöhung der AUC) führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse einhergeht. Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Pravastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Pravastatin führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einhergeht. Eine klinische und biochemische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen; eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Andere Statine	Erwartung: ↑ Statine	Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni sollte die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden, sowie eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ LDV	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis	R-Methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
130 mg/täglich/SOF (400 mg einmal täglich) ^d	<p>↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-Methadon ↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>SOF ↓ C_{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^g	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ LDV ↔ Ciclosporin	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Ciclosporin erforderlich.
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/SOF (400-mg-Einzeldosis) ^h	<p>Ciclosporin ↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>SOF ↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Tacrolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ LDV	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Tacrolimus erforderlich.
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis)/SOF (400-mg-Einzeldosis) ^h	<p>Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p>	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
	SOF ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg)/LDV (90 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Ethinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/0,215 mg/0,25 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg)/SOF (400 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<p>a. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt=1,00.</p> <p>b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c. Angewendet als Harvoni.</p> <p>d. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143%.</p> <p>e. Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.</p> <p>f. Zeitversetzte Anwendung (12 Stunden Abstand) von ATV/RTV+FTC/TDF oder DRV/RTV+FTC/TDF und Harvoni führte zu vergleichbaren Ergebnissen.</p> <p>g. Diese Studie wurde unter gleichzeitiger Anwendung zweier weiterer direkt wirkender antiviralen Wirkstoffe durchgeführt.</p> <p>h. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125%.</p> <p>/r: Geboostert mit RTV; ATV: Atazanavir; AUC: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; CoA: Coenzym A; C_{max}: Maximaler Plasmaspiegel; C_{min}: Minimaler Plasmaspiegel; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HMG: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LPV: Lopinavir; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; RPV: Rilpivirin; RTG: Raltegravir; RTV: Ritonavir; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat</p>		

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird Harvoni in Kombination mit RBV angewendet, muss sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass bei weiblichen Patienten und den Partnerinnen männlicher Patienten eine Schwangerschaft vermieden wird. Bei allen gegenüber RBV exponierten Tierarten wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen festgestellt. Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation von RBV angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von RBV.

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurden keine signifikanten Wirkungen von LDV oder SOF auf die fetale Entwicklung beobachtet. 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).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Harvoni während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob LDV oder SOF und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass LDV und Metabolite von SOF in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Harvoni auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von LDV oder SOF auf die Fertilität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni und RBV gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von RBV während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch Fachinformation von RBV).

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

Harvoni (allein oder in Kombination mit RBV) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass Erschöpfung bei Patienten unter LDV/SOF häufiger auftrat als unter Placebo.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die höchsten dokumentierten Dosen von LDV und SOF waren 120 mg zweimal täglich über 10 Tage bzw. eine Einzeldosis von 1.200 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen sind nicht bekannt.

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

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 Harvoni 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 3-26 und Tabelle 3-27 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [2].

Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron (SOF, LDV)
	HBV-Reaktivierung bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion
Wichtige potentielle Risiken	Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-gp-Induktoren (LDV, SOF)
	Anwendung von Protonenpumpenhemmern (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF+pharmakokinetischem Verstärker (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin (LDV)
	Erneutes Auftreten eines HCC
	Erstmaliges Auftreten eines HCC
Fehlende Informationen	Sicherheit bei Kindern < 12 Jahren
	Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern
	Sicherheit bei Patienten mit HCC in der Vorgeschichte
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz
	Resistenzentwicklung
HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat	

Tabelle 3-27: Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron (LDV, SOF)	Die Fachinformation (Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8) enthält Angaben über Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock, die bei der Anwendung von Harvoni in Kombination mit Amiodaron beobachtet wurden, Angaben darüber, dass Amiodaron bei mit Harvoni behandelten Patienten nur angewendet werden sollte, wenn andere alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind und dass Patienten, die Amiodaron zusammen mit Harvoni einnehmen müssen, engmaschig überwacht werden sollten.	Direkte Kommunikation mit Healthcare Professionals
HBV-Reaktivierung bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion	Die EU-Fachinformation (Abschnitt 4.4) wurde aktualisiert und enthält nun Angaben, dass während oder nach der	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Behandlung mit DAA Fälle von HBV-Reaktivierung berichtet wurden, von denen einige tödlich verliefen. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten besteht das Risiko einer HBV-Reaktivierung, sie sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p>Die Gebrauchsinformation enthält Warnhinweise, dass der Patient vor der Einnahme des Medikaments mit seinem Arzt oder Apotheker sprechen soll, wenn er aktuell eine Hepatitis-B-Infektion hat oder früher einmal hatte, da der Arzt den Patienten dann möglicherweise genauer überwachen wird.</p>	
Wichtige potentielle Risiken		
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-gp-Induktoren (LDV, SOF)	Die Fachinformation (Abschnitt 4.3) enthält die Angabe, dass die gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF und starken P-gp-Induktoren im Darm (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [<i>Hypericum perforatum</i>], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) kontraindiziert ist	Keine
Anwendung von Protonenpumpenhemmern (LDV)	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Angaben über die maximale Dosierung und zeitliche Abfolge der gleichzeitigen Anwendung von Protonenpumpenhemmern und LDV/SOF, da Potenzial zur Verringerung der LDV-Plasmakonzentration besteht, wodurch die therapeutische Wirkung von LDV/SOF vermindert werden kann.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF+pharmakokinetischem Verstärker (LDV)	Die Fachinformation (Abschnitte 4.4 und 4.5) enthält Angaben dazu, dass bei gleichzeitiger Anwendung von LDV/SOF und TDF+pharmakokinetischem Verstärker die Tenofovirkonzentration erhöht wird, die Sicherheit nicht erwiesen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	ist, besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Nierenfunktionsstörung Risiken und Nutzen zu bedenken sind, die Patienten auf TDF-assoziierte Nebenwirkungen zu überwachen sind und Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion den Fachinformationen von Viread, Truvada oder Stribild zu entnehmen sind.	
Erneutes Auftreten eines HCC	Keine Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse aus einer geplanten Studie zur HCC-Rezidivierung vorliegen.	Keine
<i>De-novo</i> -HCC	Keine Derzeit werden Machbarkeitsanalysen dazu durchgeführt, ob vorliegende Kohortenstudien genutzt werden können, um die Auswirkungen einer DAA-Therapie auf die Inzidenz und Arten von HCC-Neuerkrankungen zu untersuchen.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin (LDV)	Die Fachinformation (Abschnitte 4.3, 4.5) enthält Angaben, dass die gleichzeitige Anwendung von LDV/SOF mit Rosuvastatin kontraindiziert ist, da sie zu einer signifikanten Erhöhung der Rosuvastatinkonzentration führen kann.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin (LDV)	Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) enthält Angaben, dass bei gleichzeitiger Anwendung von LDV/SOF und Digoxin Vorsicht geboten ist, da die Konzentration von Digoxin erhöht werden kann, und dass eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen wird.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Fehlende Information		
Sicherheit bei Kindern <12 Jahren	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2) enthält Angaben, dass die PK, Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei Kindern <12 Jahren bisher nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen, auf die sich eine Dosisempfehlung für Kinder <12 Jahren stützen könnte.	Keine
Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern	Die Fachinformation enthält die Angabe, dass aus Vorsichtsmaßnahme LDV/SOF während der Schwangerschaft vermieden werden sollte und auch während der Stillzeit nicht angewendet werden sollte.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass für diese Patientenpopulation keine Daten vorliegen. Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung in dieser Population werden nicht als notwendig erachtet. Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse zu einer Kohorte einer klinischen Studie oder aus der routinemäßigen Pharmakovigilanz vorliegen.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2) enthält Angaben, dass keine Dosisanpassung von LDV/SOF bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung notwendig ist und dass die Sicherheit von LDV/SOF bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m ²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz bisher nicht untersucht wurde.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Resistenzentwicklung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass bei Patienten, bei denen die Behandlung mit LDV/SOF versagt, in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten ist, die die Empfindlichkeit gegenüber LDV erheblich reduzieren. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Die Wirksamkeit von LDV als Bestandteil eines Folgetherapieschemas bei Patienten mit vorheriger Exposition und Resistenzentwicklung gegenüber einem NS5A-Inhibitor ist bisher nicht untersucht worden. Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse aus Studien oder aus der routinemäßigen Pharmakovigilanz vorliegen.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCC in der Vorgeschichte	Keine Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse aus der geplanten Studie zur Beurteilung des HCC-Rezidivrisikos vorliegen.	Keine
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; EU: Europäische Union; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; SOF: Sofosbuvir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat		

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren (siehe Tabelle 3-28).

Tabelle 3-28: Tabelle der 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)
Kategorie 1 (Nicht-interventionelle Studien)				
Geplante Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von DAA auf die Inzidenz von HCC-Rezidiven	Beurteilung der Auswirkungen von DAA-Therapien auf die Inzidenz von HCC-Rezidiven	Wichtiges potenzielles Risiko: Erneutes Auftreten eines HCC	Geplant	Einreichung des Prüfplänenentwurfs: 5. Juni 2017 Zwischenbericht: Q4 2019 Abschlussbericht: Q2 2021
Kategorie 3 (Interventionelle Studien)				
GS-US-337-1116 (vormals BP-US-337-0104) Eine einarmige Open-Label-Studie in 2 Teilen zur Untersuchung der PK, Biodistribution, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF über 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer HCV-GT 1–6	Beurteilung der PK, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF über 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern	Gestartet	Zwischenbericht: 16. Juni 2016 Abschlussbericht: Juni 2019
GS-US-334-0154 Open-Label-Studie der Phase 2b mit 200 mg oder 400 mg SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Infektion GT 1 oder 3 und Niereninsuffizienz	Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK der Behandlung mit SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT 1 oder 3 und schwerer Nierenfunktionsstörung	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Gestartet	Abschlussbericht: August 2018

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Kategorie 3 (Nicht-interventionelle Studien)				
BP-US-337-1117 5-Jahres-Nachbeobachtungsstudie zur pädiatrischen Studie GS-US-337-1116 (vormals BP-US-337-0104)	Beurteilung des Wachstums, der Entwicklung und von viralen Rückfällen bei Kindern und Jugendlichen, die in der Studie GS-US-337-1116 mit LDV/SOF behandelt wurden	Wachstum Langzeit-Sicherheit	Geplant	März 2024
GS-US-248-0123 Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von Patienten, die keine nachhaltige virologische Antwort in Gilead gesponsorten Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion erreicht haben	Beurteilung der HCV Virussequenzen und Langlebigkeit oder Entwicklung therapiebedingter viraler Mutationen bei Patienten, die nach Behandlung mit einem ein orales antivirales Gilead-Präparat enthaltenden Behandlungsregime im Rahmen einer früheren von Gilead gesponsorten Hepatitis-C-Studie keine nachhaltige virologische Antwort erreicht haben	Resistenzentwicklung	Gestartet	Abschlussbericht: Juli 2020
GS-EU-337-1820 Eine prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendungshäufigkeit von LDV/SOF bei Erwachsenen mit HCV/HIV-Koinfektion ist geplant	Ermittlung der Häufigkeit der gleichzeitigen Anwendung von LDV/SOF und TDF+ pharmakokinetischem Verstärker bei Erwachsenen mit HCV/HIV-Koinfektion sowie der Häufigkeit renaler unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Anwendungspraxis	HCV/HIV-Koinfektion	Gestartet	Abschlussbericht: Q3/Q4 2019

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
GS-EU-337-2030 Fachkreisumfrage Europa	Messung der Wirksamkeit des Informationsschreibens für Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication), in dem die verschreibenden Ärzte über das Risiko für schwere Bradykardie und Herzblock informiert wurden, das mit der Anwendung von Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit Daclatasvir bei Patienten, die bereits mit Amiodaron behandelt werden, verbunden ist.	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung Harvoni und Amiodaron	Gestartet	Abschlussbericht: Q2/Q3 2017
Machbarkeitsanalysen zur Nutzung vorliegender Kohortenstudien, um die Auswirkungen einer DAA-Therapie auf die Inzidenz und Arten von HCC-Neuerkrankungen zu untersuchen	Beurteilung der Machbarkeit der Untersuchung der Auswirkungen einer DAA-Therapie auf die Inzidenz und Arten von HCC-Neuerkrankungen durch Nutzung vorliegender Kohortenstudien	<i>De-novo</i> -HCC	Geplant	Einreichung von Machbarkeitsanalysen: 15. Juni 2017
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; LDV: Ledipasvir; PK: Pharmakokinetik; Q: Quartal; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat				

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. Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Harvoni[®] 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination. Risk Management Plan for the EU (Version 3.1). Stand: Mai 2017.
- [3] European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Harvoni. International non-proprietary name: ledipasvir/sofosbuvir. Procedure No: EMEA/H/C/003850/II/0039. 2017.