

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

Telaprevir (INCIVO®)

Janssen Cilag

Modul 3A

*Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion,
Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter
Lebererkrankung (einschl. Zirrhose)*

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

Stand: 14.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis, eigene ergänzende Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis, eigene Abbildungen	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	99
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	101
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	105
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	112
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	112

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (auf Basis der Daten für 2010).....	38
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit lt. EBM-Katalog 2010	80
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	83
Tabelle 3-10: „Jahrestherapiekosten“ für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	91

Tabellenverzeichnis, eigene ergänzende Tabellen

Tabelle 3-A: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen..	25
Tabelle 3-B: Anzahl und Anteil der Patienten mit SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien mit therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	29
Tabelle 3-C: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit RVR sowie Anteil therapienaiver Patienten mit einer Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml jeweils unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	30
Tabelle 3-D: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie (ZVT) nach Patientengruppen	31
Tabelle 3-E: Heilungsraten (SVR) unter Telaprevir-Tripletherapie und zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich.....	32
Tabelle 3-F: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie (ZVT) und unter Telaprevir-Tripletherapie im Vergleich	33
Tabelle 3-G: Angaben zur Prävalenz der HCV-Infektion in einigen Untersuchungen, untersuchte Populationen und Hinweise zur Unter- oder Überschätzung der angegebenen Werte	35
Tabelle 3-H: Angaben zur Prävalenz der HCV-Infektion mit Genotyp 1 in einigen Untersuchungen und untersuchte Populationen	36
Tabelle 3-I: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen (absolut und pro 100.000 Einwohner) der HCV-Infektionen nach Meldedaten des Robert Koch-Instituts für die Jahre 2001-2010 und Prognose für die Jahre 2011-2016.....	38
Tabelle 3-J: Anzahl und Anteil der therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in den in Modul 4A berücksichtigten Studien, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	42
Tabelle 3-K: DDDs und geschätzte Patientenzahlen für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf.....	45
Tabelle 3-L: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit Relaps und Non-Response unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten RCTs, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse.....	49
Tabelle 3-M: Anzahl und Anteil der therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten unter zulassungskonformer Telaprevir-Kombinationstherapie mit eRVR in den in Modul 4 berücksichtigten RCTs, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse	62
Tabelle 3-N: Angaben zur Behandlungsdauer für Telaprevir-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach Patientengruppen	63
Tabelle 3-O: Angaben zur Behandlungsdauer für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) nach Patientengruppen.....	64

Tabelle 3-P Festgelegte ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie	67
Tabelle 3-Q: Angaben zum Arzneimittelverbrauch für die unterschiedlichen Gesamt-Behandlungsdauern und deren Anteile in den Patientengruppen für Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	68
Tabelle 3-R: Angaben zum Arzneimittelverbrauch pro Jahr für die unterschiedlichen Gesamt-Behandlungsdauern und deren Anteile in den Patientengruppen für die Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin)	70
Tabelle 3-S: Übersicht zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen	72
Tabelle 3-T: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inkl. Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag lt. EBM-Katalog 2010.....	81
Tabelle 3-U: Prognose der Zahl behandelter Hepatitis-C-Patienten für Frankreich (Deuffic-Burban et al., 2011)	97
Tabelle 3-V: Prognose jährlicher Kosten zu Lasten der GKV in Deutschland.....	98
Tabelle 3-W: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung dieser Maßnahmen.....	107

Abbildungsverzeichnis, eigene Abbildungen

Abbildung 3-A: Verteilung der HCV-Genotypen in verschiedenen Altersgruppen	16
Abbildung 3-B: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2010 (n = 5283)	18
Abbildung 3-C: Anteile der Patienten mit chronischer HCV-Infektion nach Altersgruppen in einer Untersuchung	19
Abbildung 3-D: Anteile der Patienten mit chronischer HCV-Infektion in verschiedenen Altersgruppen in einer Sekundärdatenanalyse mit Diagnosedaten mehrerer Krankenkassen aus 2008	19
Abbildung 3-E: Zeitabhängige Progressionswahrscheinlichkeit zum Zirrhosestadium F4 bei Patienten mit HCV-Infektion nach Alter zum Zeitpunkt der Erstinfektion (n=2313)	21
Abbildung 3-F: Unterschiedliche Arten der Response bei Behandlung einer chronischen HCV-Infektion mit Peginterferon/Ribavirin	28
Abbildung 3-G: Geschätzte weltweite Zahl an Patienten mit HCV-Infektion und Ko-Infektionen mit HBV und/oder HIV, Angaben in Millionen	43
Abbildung 3-H: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyp 1	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT-Level	Alanin-Aminotransferase-Blutwert
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EASL	European Association for the Study of the Liver
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of treatment
EPAR	European Public Assessment Report
eRVR	Extended rapid virologic response
ETR	End of treatment response
EU	Europäische Union
EVR	Early virologic response
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	HCV-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MAH	Marketing Authorisation Holder
O	Oral

Abkürzung	Bedeutung
P	Pegyliertes Interferon alfa
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PEG-IFN	Pegyliertes Interferon alfa
PSUR	Periodic Safety Update Report
R	Ribavirin
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
RTI	Research Triangle Institute
RVR	Rapid virologic response
SGB	Sozialgesetzbuch
SMS	Short message service
SVR	Sustained virologic response
T	Telaprevir
TFG	Transfusionsgesetz
TSH	Thyreotropin (Thyroidea-stimulierendes Hormon)
WHO	World Health Organization

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. 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.

Für das Anwendungsgebiet "Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1, bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose)" wurde nach Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss die folgende Vergleichstherapie gewählt:

pegyliertes Interferon alfa (alfa-2a oder alfa-2b) in Kombination mit Ribavirin.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2011 B-016) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 06.07.2011 stattgefunden. Im Ergebnis des Gesprächs wurde die Kombination aus Ribavirin mit pegyliertem Interferon alfa (alfa-2a oder alfa-2b) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dieses Ergebnis wurde im Beratungsprotokoll 2011 B-016 bestätigt. Das Beratungsprotokoll ist in Modul 5 beigefügt.

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.

Die Beratungsanfrage an den Gemeinsamen Bundesausschuss war im Mai 2011 auf Basis der folgenden geplanten Indikation für den Wirkstoff Telaprevir (anzuwenden in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) gestellt worden:

„in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose)“ (Janssen Cilag, 2011a, Janssen Cilag, 2011b).

Zudem war in der Dokumentation zur Beratungsanforderung auch darauf hingewiesen worden, dass dieses Anwendungsgebiet sowohl nicht vorbehandelte als auch erfolglos vorbehandelte Patienten (Relaps-Patienten, die auf einen vorherigen Therapieversuch mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon alleine oder in Kombination mit Ribavirin angesprochen haben, also zum Behandlungsende virusfrei wurden, bei denen aber nach Ende der Behandlung wieder Hepatitis C-Viren nachweisbar waren; Non-Responder bestehend aus der Gruppe der Teil-Responder und Null-Responder, die beide gar nicht auf einen vorherigen Therapieversuch angesprochen haben) umfasste (IGES Institut GmbH, 2011, Janssen Cilag, 2011a). Die Dokumentation zur Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie befindet sich als Anlage in Modul 5 (IGES Institut GmbH, 2011).

Da sich das geplante Anwendungsgebiet in der Fachinformation von INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) bestätigt hat, wird davon ausgegangen, dass die Feststellung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vom 06. Juli 2011 auch weiterhin Bestand hat. Die Ausführungen in den Modulen 3A und 4A in diesem Dossier orientieren sich an der vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vorgeschlagenen Vergleichstherapie.

Die Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Janssen Cilag erfolgte entlang der oben genannten Kriterien 1 bis 5 des Gemeinsamen Bundesausschuss. Pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin ergibt sich insbesondere unter Beachtung der Kriterien 1 und 4. Kriterium 2 ist nicht relevant; eine Bewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Kriterium 3) hat im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) bisher noch nicht stattgefunden.

Die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie stellt die bisher als Standard empfohlene Therapie dar. Sie wird in den Leitlinien empfohlen, die für den deutschen Versorgungskontext relevant sind: es sind dies die deutsche S3-Leitlinie (Sarrazin et al., 2010) sowie die Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) (Craxi, 2011). Pegyliertes Interferon alfa als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie existiert in zwei Ausprägungen: pegyliertes Interferon alfa-2a und pegyliertes Interferon alfa-2b. Im Rahmen der vorbereitenden Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden Wirksamkeitsunterschiede zwischen pegyliertem Interferon alfa-2a und pegyliertem Interferon alfa-2b festgestellt (IGES Institut GmbH, 2011), die sich auch in einer neueren, nach Einreichung der Anforderung einer Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erschienenen, Meta-Analyse bestätigen (Singal et al., 2011). Die Kombination aus pegyliertem Interferon alfa 2a in Kombination mit Ribavirin ist demnach bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Infektion mit Hepatitis C (Genotyp 1) wirksamer als die Kombination von pegyliertem Interferon alfa 2b und Ribavirin (IGES Institut GmbH, 2011, Singal et al., 2011). Zudem existieren pharmakologische Unterschiede zwischen beiden Formen des pegylierten Interferon alfa (unter anderem beträgt die Halbwertszeit von pegyliertem Interferon alfa 2a 60-80 Stunden und ist damit länger als die Halbwertszeit von pegyliertem Interferon alfa 2b, die 30-40 Stunden beträgt).

Aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschusses wurden diese Unterschiede als nicht relevant für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. die Evidenz zugunsten von pegyliertem Interferon alfa 2a als nicht eindeutig eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), so dass im Folgenden auf beide Ausprägungen des pegylierten Interferon alfa als zweckmäßige Vergleichstherapie zurückgegriffen wird. Janssen Cilag interpretiert das Votum des Gemeinsamen Bundesausschuss dahingehend, dass aus Sicht des Gemeinsamen Bundesausschuss zwischen pegyliertem Interferon alfa-2a und pegyliertem Interferon alfa-2b kein Zusatznutzen oder eine therapeutische Verbesserung in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus gegeben ist. Es wird daher auch angenommen, dass Resultate aus Vergleichsstudien gegenüber den beiden Ausprägungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als in Metanalysen und gepoolten Analysen miteinander vereinbar angesehen werden können. Eine zwingende Notwendigkeit des Nachweises des Zusatznutzens gegenüber beiden Formen des pegylierten Interferon alfa (jeweils in Kombination mit Ribavirin) ist daher nicht gegeben.

Telaprevir muss laut Fachinformation INCIVO[®] immer mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin kombiniert werden. Laut Zulassung ist die Kombination mit beiden Formen des pegylierten Interferon alfa möglich (Janssen Cilag International NV, 2011). Da die

Gleichwertigkeit dieser Kombinationsmöglichkeiten bereits durch die Zulassung festgestellt worden ist, wird sie hier als gegeben vorausgesetzt, d.h. ein gesonderter Nachweis des Zusatznutzens der beiden Kombinationsmöglichkeiten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig.

Pegyliertes Interferon alfa-2a ist in Deutschland verfügbar als PEGASYS® (Roche Pharma AG, 2011b), pegyliertes Interferon alfa-2b ist in Deutschland verfügbar als PEGINTRON® (SP Europe, 2010a). Ribavirin ist von zwei Anbietern verfügbar: COPEGUS® bzw. REBETOL® (Roche Pharma AG, 2011a, SP Europe, 2010b). Standardbehandlungsdauer bei chronischer Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 mit der Vergleichstherapie sind 48 Wochen mit den in den Fachinformationen genannten Standarddosierungen (Sarrazin et al., 2010). Optimierungsversuche mit individuell angepassten Therapiedauern bzw. anderen Dosierungen wurden teilweise erfolgreich unternommen, sind in der deutschen S3-Leitlinie erwähnt (Sarrazin et al., 2010), haben aber nur teilweise Eingang in die Fachinformationen der betreffenden Produkte gefunden. Die für den Vergleich relevante Behandlungsdauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie beträgt 48 Wochen. Die Fachinformationen von PEGASYS®, PEGINTRON®, COPEGUS® und REBETOL® schreiben diese Behandlungsdauer für nicht vorbehandelte Patienten, die mit dem Genotyp 1 des Hepatitis-C-Virus infiziert sind, vor. Lediglich bei Patienten mit geringer Viruslast (<800 000 I.E./ml oder <600 000 I.E./ml), bei denen in Woche 4 der Behandlung keine HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA, Erbinformation des Hepatitis-C-Virus) mit einem sensitiven Assay mehr nachgewiesen werden kann und dies bis Woche 24 anhält, ist eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 24 Wochen möglich. Allerdings ist dies eine „kann“-Vorschrift, bei der auch darauf hingewiesen wird, dass damit ein höheres Rückfallrisiko einhergeht (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a). Insofern ist diese Verkürzungsmöglichkeit in dem hier zu führenden Vergleich nicht berücksichtigt. Bei Relaps-Patienten, Teil-Respondern und Null-Respondern sind ebenfalls 48 Wochen Therapiedauer bzw. mindestens 48 Wochen Therapiedauer empfohlen. Bei den als besonders schwierig zu behandelnden Non-Respondern (Sammelbegriff für Teil- und Null-Responder), insbesondere Non-Responder auf einer vorhergehende Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin, sind die Erfolgchancen mit dem aktuellen Standard besonders niedrig. In einer offenen Studie wurde gezeigt, dass eine Ausweitung der Therapiezeit von 48 Wochen auf 72 Wochen die Heilungschancen (SVR-Rate) für Non-Responder in Bezug auf eine vorhergehende Therapie mit pegyliertem Interferon alfa 2b und Ribavirin von 9% auf 14% bis 16% erhöhen kann (Jensen et al., 2009), d.h. die Verlängerung der Therapie von 48 auf 72 Wochen geht nur mit geringer zusätzlicher Wirksamkeit einher.

Nicht betrachtet werden im Folgenden nicht pegyliertes Interferon alfa (als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin) sowie die Monotherapie mit pegyliertem Interferon alfa, da teilweise nur partielle Überschneidungen im Anwendungsgebiet vorliegen bzw. diese Therapieoptionen in ihrer Wirksamkeit hinter der Kombination aus pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin zurückbleiben. Diese Optionen sind also gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Kriterien 1 und 4 zur Bestimmung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie auszuschließen (Janssen Cilag, 2011b).

Nach Abschluss der Beratung am 06.07.2011 ist in Deutschland der Wirkstoff Boceprevir als weitere Behandlungsoption für die chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus, Genotyp 1, zugelassen worden (vgl. (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011)), die auch ein überschneidendes Anwendungsgebiet mit Telaprevir aufweist. Da Boceprevir weder Gleichwertigkeit noch Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer Bewertung nach §35a SGB V nachgewiesen hat, kommt es als zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Telaprevir nicht in Frage.

Aus Gründen der Transparenz wird im Folgenden der Vergleich mit Boceprevir ergänzend geführt werden. Der Schwerpunkt der Ausführungen liegt auf dem nach § 35a SGB V geforderten Vergleich mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Literatur- und Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom IGES Institut im Auftrag von Janssen Cilag durchgeführt und befindet sich als Anlage in Modul 5. Die daraus entlang der Kriterien 1-5 des Gemeinsamen Bundesausschuss entwickelte Position der Janssen Cilag GmbH findet sich ebenfalls im Modul 5 (Janssen Cilag, 2011b).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. CRAXI, A. 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 245-64.
2. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderungnr. 2011 B-016.
3. IGES INSTITUT GMBH 2011. Unterlage für eine G-BA Beratung nach §7 Verfahrensordnung. Telaprevir. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
4. JANSSEN CILAG 2011a. Anlage I zum 5. Kapitel der G-BA Verfahrensordnung - Anforderungsformular.
5. JANSSEN CILAG 2011b. Position der Firma Janssen-Cilag GmbH zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß §6 Kapitel 5 Verfahrensordnung für die Bewertung des

Zusatznutzens des neuen Wirkstoffs Telaprevir in der Behandlung der chronischen Hepatitis C.

6. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.
7. JENSEN, D. M., MARCELLIN, P., FREILICH, B., ANDREONE, P., DI BISCEGLIE, A., BRANDAO-MELLO, C. E., REDDY, K. R., CRAXI, A., MARTIN, A. O., TEUBER, G., MESSINGER, D., THOMMES, J. A. & TIETZ, A. 2009. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 150, 528-540.
8. MERCK SHARP & DOHME LTD. 2011. Fachinformation. Victrelis® 200 mg Hartkapseln. Hertfordshire/GB: Merck Sharp & Dohme Ltd.
9. ROCHE PHARMA AG 2011a. Fachinformation. Copegus® 200/400 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
10. ROCHE PHARMA AG 2011b. Fachinformation. Pegasys® 135/180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
11. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANNS, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M. M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
12. SINGAL, A. K., JAMPANA, S. C. & ANAND, B. S. 2011. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci*, 56, 2221-6.
13. SP EUROPE 2010a. Fachinformation. PegIntron® vorgefüllter Injektor, 50/80/100/120/150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Brüssel/Belgien: SP Europe.
14. SP EUROPE 2010b. Fachinformation. REBETOL® 200 mg Hartkapseln. Brüssel/Belgien: SP Europe.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zielpopulation für die Behandlung mit Telaprevir (in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin) sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion (Genotyp 1) mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), wobei es sich um nicht vorbehandelte oder erfolglos vorbehandelte Patienten (Relaps-Patienten, partielle Responder, Null-Responder) handeln kann. Die Vorbehandlung kann dabei laut Fachinformation von INCIVO® mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin stattgefunden haben (Janssen Cilag International NV, 2011).

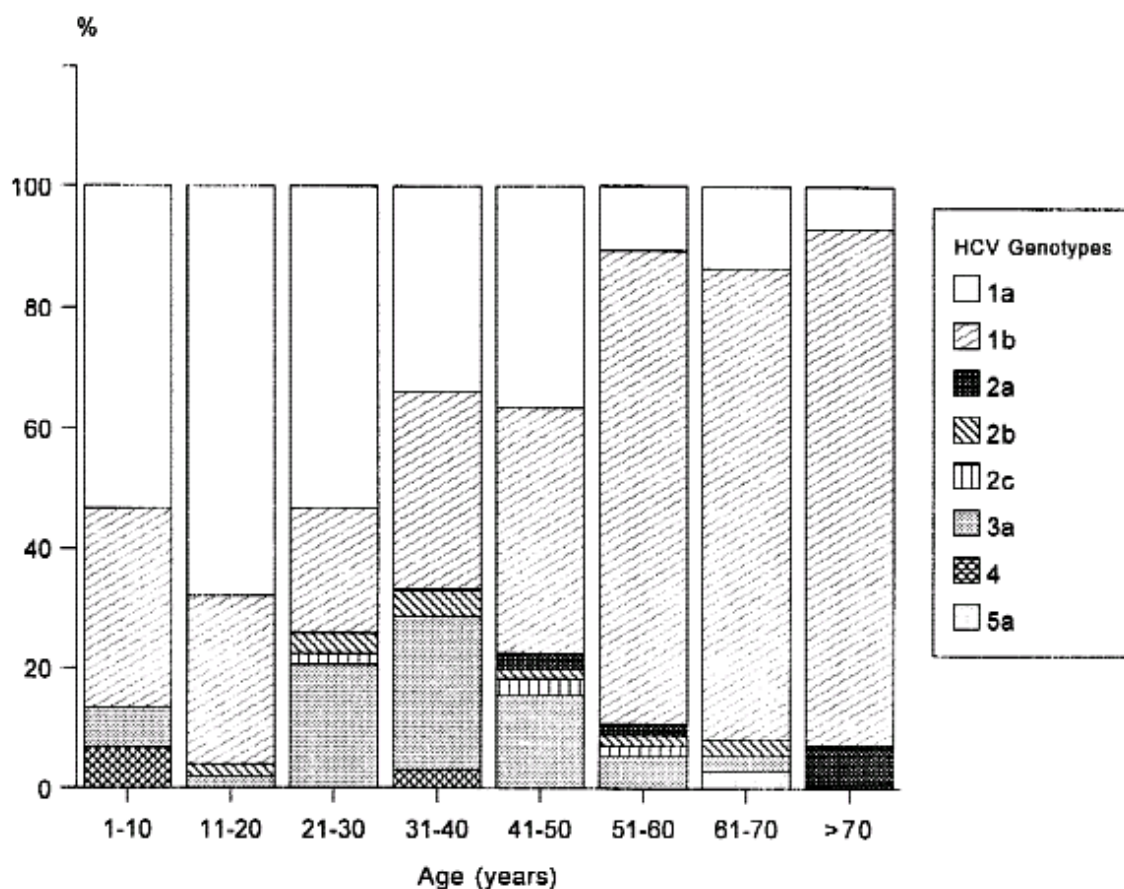
Hepatitis-C-Virus

Die Hepatitis C ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit. Für die Erkrankung sind hepatische (durch das Hepatitis-C-Virus ausgelöste Entzündung der Leber) wie auch extrahepatische Manifestationen bekannt (World Health Organization, 2002). Auslöser der Hepatitis C ist das Hepatitis-C-Virus (HCV), das in der Regel parenteral (insbesondere Blut, Blutprodukte) oder vertikal (Mutter-Kind-Übertragung) weitergegeben wird. Das HCV wurde erstmals 1989 von Choo et al. beschrieben und charakterisiert; es wurde als Mitglied der Flaviviridae-Familie klassifiziert (Choo et al., 1989). Zuvor waren nur die Hepatitis-Viren vom Typ A und B bekannt und virale Infektionen, die sich nicht eindeutig auf einen dieser beiden Erreger zurückführen ließen, wurden als Non-A-Non-B-Infektionen bezeichnet. Das HCV wird für ca. 90% dieser Non-A-Non-B-Infektionen verantwortlich gemacht (N.N., 2011), es unterscheidet sich deutlich von den Hepatitis A- und B-Viren.

Im Gegensatz zu den bereits länger bekannten Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Viren ist bisher keine Schutzimpfung gegen das Hepatitis-C-Virus verfügbar (Schreier et al., 2003). Dies liegt u.a. auch daran, dass vom HCV bis zu 6 Genotypen bekannt sind, für mehrere Genotypen sind zudem auch insgesamt ca. 30 Subtypen beschrieben (Ross et al., 2000, Schreier et al., 2003). Diese hohe genetische Variabilität macht sowohl die Entwicklung von Schutzimpfungen als auch von kausalen, am Erreger angreifenden, medikamentösen Interventionsmöglichkeiten schwierig. Zugelassene Behandlungsmöglichkeiten des Hepatitis-C-Virus existieren erst seit den frühen 1990er Jahren, allerdings unspezifische Möglichkeiten in Form zunächst von Interferon-Monotherapie, später in Kombination mit Ribavirin und als Interferon in pegylierter Form. Die Erfolgs- bzw. Heilungschancen (SVR) sind bei Patienten mit chronischer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (Genotyp 1) relativ gering geblieben und

liegen bei einer Erstbehandlung mit dem aktuellen Standard zwischen 40% und 50% (European Medicines Agency (EMA), 2011).

Aus diesen Gründen stellt die durch diese Erreger hervorgerufene Hepatitis C inzwischen die häufigste Ursache für chronische Lebererkrankungen und auch einen häufigen Grund für Lebertransplantationen in Deutschland dar (Schreier et al., 2003). Die Genotypen sind in den Altersgruppen der Erkrankten deutlich unterschiedlich verteilt, so herrscht bei jüngeren Patienten der Genotyp 1a vor, während ältere Patienten vorwiegend mit dem Genotyp 1b infiziert sind. Insbesondere in mittleren Altersgruppen ist auch der Genotyp 3a häufig anzutreffen. Zur Verteilung der Genotypen vgl. Abbildung 3-A sowie weitere Ausführungen in Abschnitt 3.2.1.



Quelle: (Ross et al., 2000)

Abbildung 3-A: Verteilung der HCV-Genotypen in verschiedenen Altersgruppen

Verbreitung

Gemessen an der Seroprävalenz beträgt die Infektionsrate in Deutschland mindestens 0,4% der Bevölkerung; teilweise wird von Raten bis zu 0,7% ausgegangen (Cornberg et al., 2011, Offergeld et al., 2010, Palitzsch et al., 1999, Thierfelder et al., 2001). Die Rate von 0,4% erscheint in jedem Fall um ca. 0,1-0,2% unterschätzt (Schreier and Höhne, 2001), da in der

zugrundeliegenden Untersuchung die injizierenden Drogenkonsumenten als eine von mehreren Risikogruppen nur unzureichend berücksichtigt wurden. Da diese jedoch die Bevölkerungsgruppe mit der höchsten Durchseuchung darstellen, dürfte die tatsächliche Rate entsprechend höher liegen (vgl. Abschnitt 3.2.3). Des Weiteren wird der HCV-Status nur bei Personen mit erhöhtem ALT-Level (Alanin-Aminotransferase) oder mit relevanten Risikofaktoren bestimmt. Unauffällig Erkrankte bleiben somit ebenfalls unzureichend berücksichtigt. Da für die Normalbevölkerung kein allgemeines HCV-Screening existiert, dürfte sich die tatsächliche Rate als noch mehr unterschätzt darstellen (Schlosser et al., 2009a, Schlosser et al., 2009b).

Die Hepatitis C stellt eine meldepflichtige Infektionskrankheit dar. Die Meldungen erfolgen nichtnamentlich durch behandelnde Ärzten bzw. Laborleiter gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG), bei denen die bestätigten Erregernachweise u.a. des HCV innerhalb von 2 Wochen an die zuständigen Gesundheitsämter, dann an die Landesbehörden und von diesen an das RKI gemeldet werden. Im Jahr 2010 wurden dem RKI 5.283 Erstdiagnosen gemeldet (Robert-Koch-Institut, 2011). In die Statistik werden alle Meldungen von neu diagnostizierten Hepatitis-C-Infektionen aufgenommen; Fälle, bei denen ein früherer HCV-Labornachweis angegeben ist, werden ausgeschlossen (Robert-Koch-Institut, 2011).

Der hier relevante, da im Anwendungsgebiet von Telaprevir spezifizierte, Genotyp 1 ist der in Deutschland am häufigsten vorkommende Genotyp. Folgende Raten werden in der Literatur berichtet: 61,7% (Hüppe et al., 2008), 78% (Schröter et al., 2002), 80,5% (Ross et al., 2000) und 82% (Palitzsch et al., 1999). Infektionen mit Genotyp 1 – und hier insbesondere mit Genotyp 1b – sprechen weniger gut auf eine antivirale Behandlung an, Infektionen mit anderen Genotypen (2 oder 3) haben deutlich höhere Heilungsraten (SVR) nach einer medikamentösen Behandlung (Sarrazin et al., 2010).

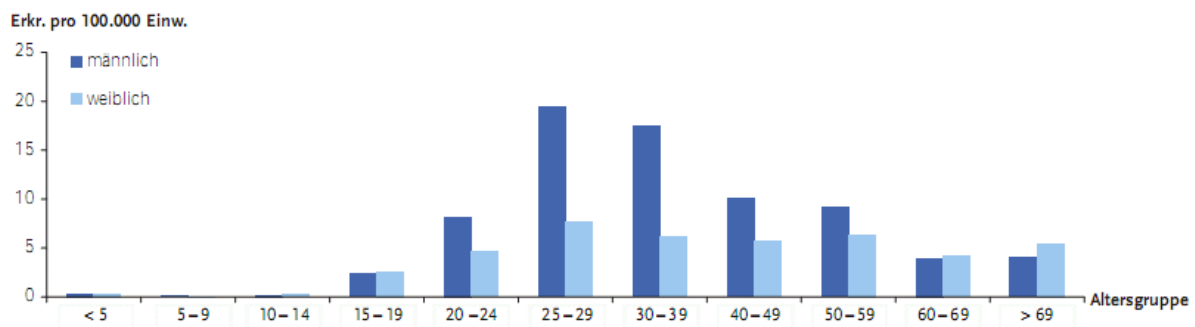
Risikogruppen und Altersverteilung

Patienten, die vor 1990 Bluttransfusionen erhalten haben, stellen insgesamt den größten Anteil der prävalenten Patienten mit HCV-Infektionen dar. Typische Risikogruppen für neue Infektionen mit HCV allgemein (hier lässt sich nur schwer zwischen den verschiedenen Genotypen unterscheiden) sind intravenös injizierende Drogenkonsumenten, bei denen der Durchseuchungsgrad mit HCV zwischen 60-80% beträgt (insofern sind auch ehemalige intravenös injizierende Drogenkonsumenten eine Risikogruppe). Der Anteil dieser Patienten an den HCV-Neuinfektionen wird auf 45% bis zu 50% geschätzt (Schreier et al., 2003, Hüppe et al., 2008). Hämophilie-Patienten, die vor 1987 Blutgerinnungsfaktoren erhalten haben, weisen zu 80-90% eine HCV-Infektion auf (Schreier et al., 2003). Als Übertragungswege wurden am häufigsten injizierender Drogenkonsum (19,7%) und Erhalt von Blutprodukten 26,1% (Ross et al., 2000) bzw. als vergleichbare entsprechende Anteile in einer anderen Quelle 23,7% und 31,4% (Hüppe et al., 2008) angegeben.

Seit 1990 werden alle Blutspender routinemäßig auf HCV-Antikörper getestet (Schreier et al., 2003). Vor Einführung dieser Diagnostik ging von Blutprodukten ein Risiko von 1:100.000 für eine Übertragung des HCV dar (Posttransfusionsinfektionen, (Schreier et al., 2003). Mit

der im April 1991 verbindlich eingeführten Testung wurde die Gefahr der HCV-Übertragung durch Blutprodukte auf 1:300.000 gesenkt (Schreier et al., 2003). Durch weitere Maßnahmen, einerseits der 6-monatigen Quarantänelagerung von Blutprodukten seit 1995 und der Prüfung auf HCV-RNA in gepoolten Blutspenden andererseits, ist das Übertragungsrisiko weiter gesenkt worden und wird heute auf unter 1:1.000.000 geschätzt (Manns et al., 2009, Robert-Koch-Institut, 2010, Schreier et al., 2003).

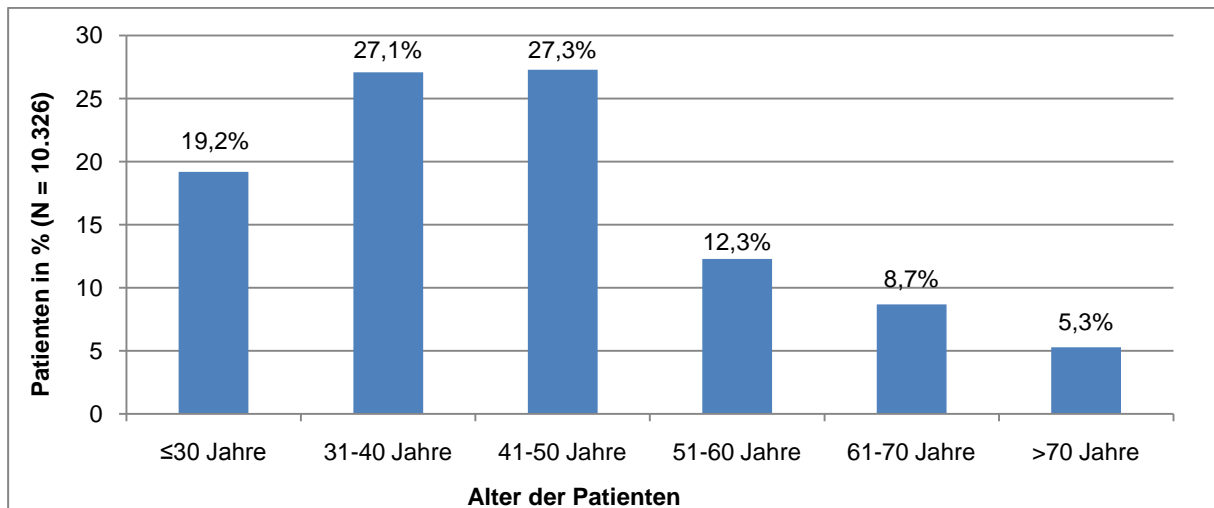
Die Häufigkeit von HCV-Infektionen ist für Altersgruppen unterschiedlich, vornehmlich sind die Erkrankten in jüngeren bis mittleren Altersgruppen zu finden. Weiterhin wird in allen Untersuchungen gezeigt, dass der Anteil der männlichen Patienten deutlich höher ist als der der weiblichen. In der Abbildung 3-B ist die Altersverteilung unter den Erstdiagnosen des RKI gezeigt, hier sind vor allem jüngere Patienten im Alter zwischen 25 und 39 Jahren am häufigsten betroffen, insbesondere in diesen Altersgruppen ist auch der Anteil der Männer deutlich höher (Robert-Koch-Institut, 2011).



Quelle: (Robert-Koch-Institut, 2011)

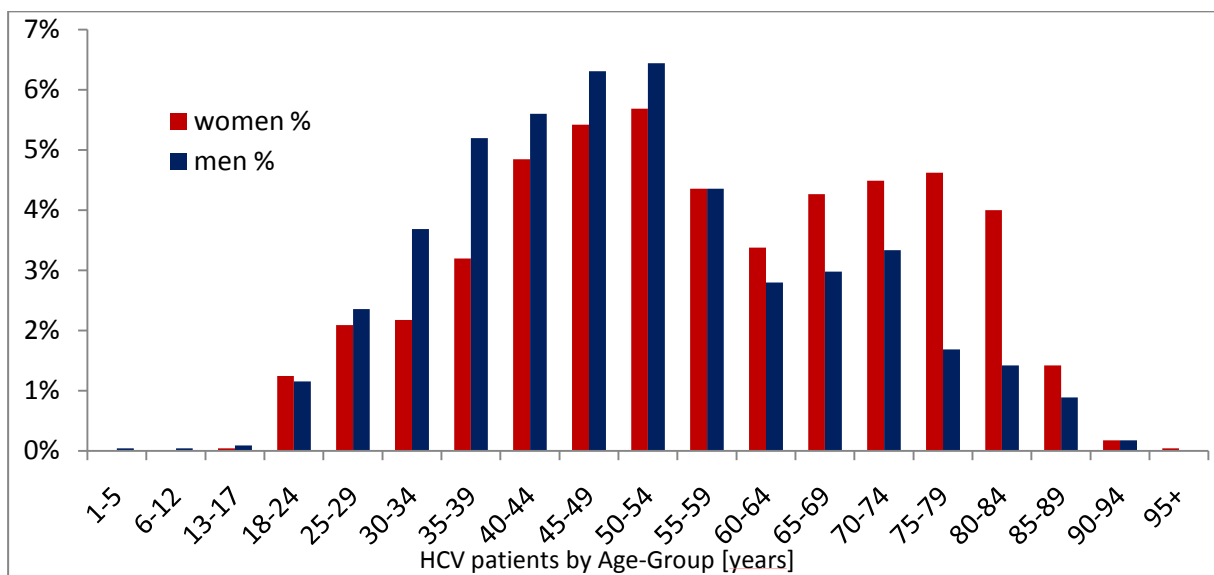
Abbildung 3-B: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Deutschland, 2010 (n = 5283)

Innerhalb der prävalenten Population zeigt sich eine ähnliche Verteilung: So sind über 54% der Patienten zwischen 30 und 50 Jahre alt, vgl. Abbildung 3-C (Hüppe et al., 2008). Abbildung 3-D stellt eine typische Altersverteilung von HCV-Patienten dar, welche anhand einer Sekundärdatenanalyse mit Diagnosedaten mehrerer Krankenkassen gewonnen wurde. Hier sind die meisten Erkrankten in der Altersgruppe zwischen 35 und 59 Jahren zu finden und auch hier zeigt sich ein höherer Männer-Anteil. Erst in den höheren Altersgruppen überwiegt der Anteil weiblicher Patienten (Tomeczkowski et al., 2010a, Tomeczkowski et al., 2010b).



Quelle: (Hüppe et al., 2008)

Abbildung 3-C: Anteile der Patienten mit chronischer HCV-Infektion nach Altersgruppen in einer Untersuchung



Quelle: (Tomeczkowski et al., 2010a)

Abbildung 3-D: Anteile der Patienten mit chronischer HCV-Infektion in verschiedenen Altersgruppen in einer Sekundärdatenanalyse mit Diagnosedaten mehrerer Krankenkassen aus 2008

Verlauf und Risikofaktoren

Die Inkubationszeit einer Hepatitis C beträgt in der Regel 2-26 Wochen. Da HCV-Infektionen anfangs meist (zu 70-80%) asymptomatisch bzw. oligosymptomatisch und uncharakteristisch verlaufen, bleiben sie oft lange unentdeckt (Robert-Koch-Institut, 2011, Schreier et al., 2003). Etwa 50% bis 85% der akuten Infektionen chronifizieren (Mosley et al., 2005, Santantonio et al., 2006, Wiese et al., 2005, Sarrazin et al., 2010, Schreier et al., 2003). Bei einer akuten

Hepatitis C sind HCV-RNA im Blut sowie fluktuierende Transaminasewerte nachzuweisen. Sind diese auch 6 Monate nach der Infektion noch nachzuweisen, so liegt per definitionem eine chronische Hepatitis-C-Infektion vor (Siebert and Sroczynski, 2003).

Die Hepatitis C ist eine sehr langsam und progredient verlaufende Erkrankung, die über Zeiträume von 30 Jahren mit fortschreitender Leberschädigung einhergeht und schwerwiegende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken mit sich bringt. Siebert und Sroczynski berichten von Schätzungen, wonach in industrialisierten Ländern 40% der Fälle kompensierter Leberzirrhose, 60% der Fälle hepatozellulärer Karzinome und 30% der Fälle von Lebertransplantationen auf das Hepatitis-C-Virus zurückgehe (Siebert and Sroczynski, 2003).

In der deutschen S3-Leitlinie wird darauf verwiesen (Evidenzlevel Ia), dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko mit einer standardisierten Mortalitätsratio von 16,8 (95%-KI: 15,4-18,3) aufweisen (Sarrazin et al., 2010). Die chronische Infektion mit Hepatitis C ist eng mit der Entwicklung einer Fibrose der Leber in ihren verschiedenen Formen und Schweregraden sowie der Leberzirrhose als Endstadium der Leberschädigung assoziiert (Di Bisceglie, 2000, Schreier et al., 2003). Im Verlauf der chronischen Hepatitis-C-Infektion kommt es bei bis zu 35% der Erkrankten nach 20 bis 30 Jahren zur Entwicklung einer Leberzirrhose (Schreier et al., 2003). In einer großen deutschen epidemiologischen Studie, die Hepatitis-C-Patienten betrachtete, liegt bei 6,6% der Patienten eine Zirrhose vor (Hüppe et al., 2008).

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) stellt noch vor der Dekompensation die häufigste Komplikation der Zirrhose dar; hiervon sind jährlich ca. 4% (2-5%) aller Patienten mit einer chronischen Infektion mit Hepatitis C und einer Zirrhose betroffen (Fattovich et al., 2004, Sangiovanni et al., 2006, Sarrazin et al., 2010, Yoshida et al., 1999). Das HCC stellt auch die Haupttodesursache infolge einer Zirrhose dar mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 39-42% (Erhardt et al., 2011, Tumorregister_München, 2011). Insgesamt führen die Folgen der HCV-Infektion in ca. 3,6% aller Fälle zum Tod (Di Bisceglie, 2000, Sangiovanni et al., 2006). In der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ist die Sterbeziffer aufgrund einer chronischen HCV-Infektion mit 0,8/100.000 Einwohner angegeben, d.h. im Jahr 2009 starben 655 Patienten am hepatozellulären Karzinom (Statistisches Bundesamt, 2011).

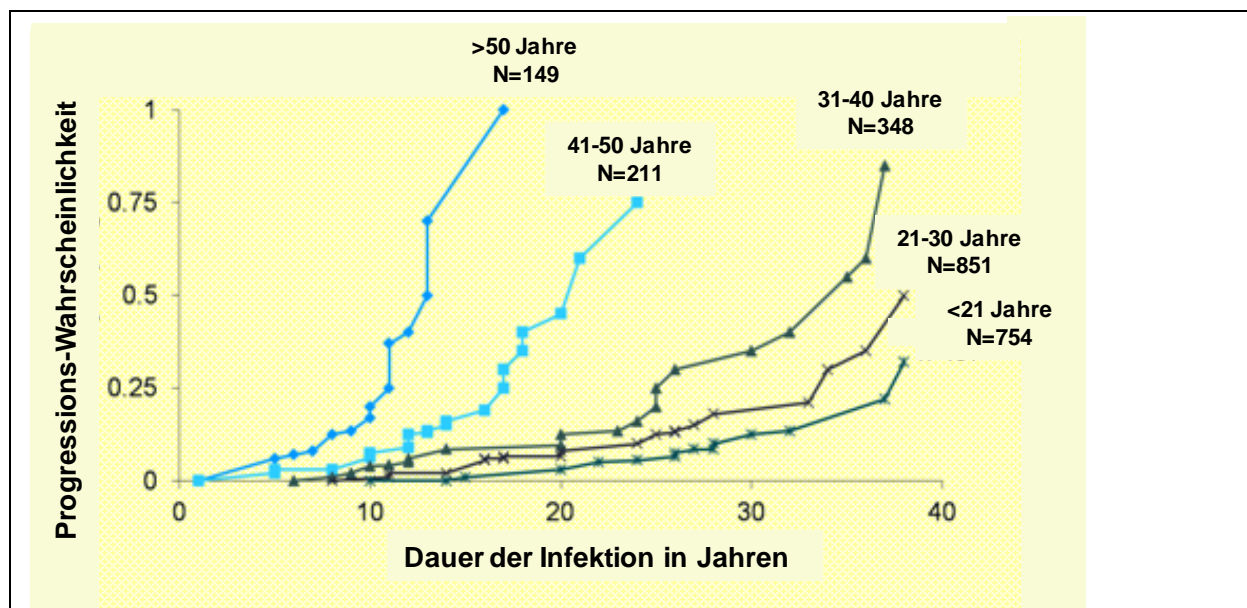
Die Progression der durch Hepatitis C ausgelösten Lebererkrankung ist sehr unterschiedlich und kann individuell nur schwer prognostiziert werden: Es kann sich ein milder oder schwerer Verlauf entwickeln und die Fibrose-Progression bzw. Zirrhose-Entwicklung kann rasch oder langsam voranschreiten. Fibrosen der Leber und Zirrhose sind im Allgemeinen durch einen progredienten Verlauf mit einer jährlichen Übergangswahrscheinlichkeit von einem leichteren zum nächst schwereren Stadium von ca. 8,5-12% gekennzeichnet (Thein et al., 2008).¹ Allerdings erschwert der häufig nicht lineare Verlauf der Fibroseprogression die individuelle

¹ Bei Thein et al. (2008) werden folgende Übergangswahrscheinlichkeiten für die einzelnen Zirrhosestadien angegeben: F0 → F1 0.117 (0.104-0.130); F1 → F2 0.085 (0.075-0.096); F2 → F3 0.120 (0.109-0.133) und F3 → F4 0.116 (0.104-0.129).

Prognose; auch ein über lange Zeit langsames Fortschreiten der Fibrose macht es nicht möglich, einen raschen Übergang in das Stadium der Zirrhose auszuschließen (Sarrazin et al., 2010). Weitergehende bzw. groß angelegte epidemiologische Untersuchungen hierzu sind nicht bekannt.

Es wurde eine deutliche Abhängigkeit der Rate der Progression zur Zirrhose vom Alter und Geschlecht gefunden: Für Männer ist das Risiko für die Progression von der chronischen Infektion zu einer Zirrhose allgemein zum Betrachtungszeitpunkt ca. 10 mal höher als für Frauen. Für männliche Patienten im Alter zwischen 61-70 Jahren ist es ca. 300 mal höher als im Alter von 21-40 Jahren (Deuffic et al., 1999).

Weiterhin wurde eine deutliche Abhängigkeit der Progressionswahrscheinlichkeit vom Lebensalter bei Erstinfektion festgestellt. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass sich bei nahezu allen Patienten, die bei der Erstinfektion über 50 Jahre alt waren, nach 20 Jahren Infektionsdauer das Zirrhosestadium F4 ausgebildet hat, während diese Wahrscheinlichkeit für die Patienten, die bei Erstinfektion unter 21 Jahre alt waren, nur zu einem sehr geringen Prozentsatz besteht, vgl. Abbildung 3-E. Weiterhin ergab die Untersuchung eine nahezu lineare Progressionsrate mindestens über die ersten 20 Jahre zum nächst schwerwiegenderen Zirrhosestadium (Poynard et al., 2001).



Quelle: (Poynard et al., 2001)

Abbildung 3-E: Zeitabhängige Progressionswahrscheinlichkeit zum Zirrhosestadium F4 bei Patienten mit HCV-Infektion nach Alter zum Zeitpunkt der Erstinfektion (n=2313)

Das klinische Bild der chronischen HCV-Infektion kann sehr unterschiedlich sein, abhängig vom Fortschritt der Erkrankung. Bei vielen Patienten treten keine Symptome auf. Typische

unspezifische Beschwerden im frühen Stadium sind jedoch Müdigkeit, Depressionen, Druck oder Schmerzen im Oberbauch und Verdauungsbeschwerden (Manns et al., 2009).

Bei Entwicklung einer Leberzirrhose entspricht die Symptomatik dem Fortschreiten der Fibrose. Durch den zunehmenden Ausfall der Leberfunktion kann es zu Ikterus, Aszites, Ödemen, Enzephalopathie, Gerinnungsstörungen u.a. Symptomen kommen. Durch die zunehmende Fibrosierung der Leber wird die Durchblutung der Leber behindert, so dass es zur portalen Hypertension mit Bildung von Kollateralkreisläufen und Shunts sowie den entsprechenden Folgen kommen kann (z.B. Ösophagusvarizen, Blutungen). Im Endstadium der Zirrhose tritt eine Dekompensation ein, die nur durch eine Lebertransplantation behandelt werden kann. Es wird angenommen, dass mehr als 40 % aller Leberzirrhosen sich auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-C-Infektion entwickeln (Schreier et al., 2003, Thein et al., 2008).

Neben der Hepatitis kann die chronische HCV-Infektion auch zu extrahepatischen Manifestationen führen. Bei 40 bis 74% aller Patienten mit chronischer Infektion mit Hepatitis C kommt es mindestens einmal zu einer extrahepatischen Manifestation. Bei der Entstehung dieser extrahepatischen Manifestationen scheinen immunologische Prozesse eine Rolle zu spielen (Manns et al., 2009). Die extrahepatischen Manifestationen können laut S3-Leitlinie betreffen: den endokrinen Formenkreis (z.B. autoimmune Schilddrüsenerkrankung, Diabetes mellitus), rheumatischen Formenkreis (z.B. rheumatoide Gelenksbeschwerden, Sicca-Syndrom), hämatologischen Formenkreis (z.B. lymphoproliferative Erkrankungen, Thrombozytopenie, Anämie), dermatologischen Formenkreis (z.B. Porphyria cutanea tarda, Pruritus) oder sonstiges (z.B. Einschränkung der Leistungsfähigkeit, Kardiomyopathie, Schilddrüsen- oder Pankreaskarzinom) (Sarrazin et al., 2010). Insbesondere sind Gelenke, Muskeln und die Haut betroffen (Manns et al., 2009). Die chronische HCV-Infektion per se, aber auch ihre Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin gehen mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte dermatologische Ereignisse einher, deren Management einen wichtigen Bestandteil in der Therapie der chronischen HCV-Infektion darstellt (Cacoub et al., 2011).

Die häufigste extrahepatische Manifestation stellt die Müdigkeit ("Fatigue") dar, von der mindestens die Hälfte der Patienten mit chronischer Infektion mit Hepatitis C betroffen ist (Hüppe et al., 2008, Manns et al., 2009). Die Müdigkeit äußert sich als Tagesmüdigkeit mit Mittagstief und ist unabhängig von der Hepatitisaktivität bzw. dem Zirrhosestadium. Es gibt Vermutungen, dass diese Symptomatik die Folge einer HCV-Enzephalitis ist (Manns et al., 2009).

Eine Erhebung bei Patienten mit HCV-Infektion mittels standardisiertem Fragebogen (SF12) zeigte, dass die Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt ist (Manns et al., 2009).

Therapieziel

Aufgrund der assoziierten Morbidität und Mortalität stellt die chronische Hepatitis-C-Infektion gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien grundsätzlich eine Indikation für eine antivirale Therapie dar (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010).

Primäres Therapieziel ist die Heilung durch die dauerhafte Elimination des Virus, wodurch die weitere Progression der Lebererkrankung verhindert wird und die leberassoziierte wie allgemeine Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit nicht eradiziertem Virus gesenkt wird. Dieser Zusammenhang ist in der Literatur gut dokumentiert, wenngleich Studien hier durch den langfristigen Verlauf der Erkrankung über 30 Jahre und mehr sowie die Tatsache, dass das Hepatitis-C-Virus erst seit 1989 bekannt ist und zugelassene Behandlungsmöglichkeiten erst seit den frühen 1990er Jahren vorhanden sind, erschwert wird.

Heilung wird grundsätzlich definiert als anhaltendes virologisches Ansprechen (*sustained virologic response*, SVR). SVR wiederum ist definiert als die fehlende Nachweisbarkeit von HCV-Ribonukleinsäure (HCV-RNA) im Blut mit einem sensitiven Assay bis zu mindestens 24 Wochen nach Therapieende. Der spezifische Nachweis des Erregers erfolgt mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Die SVR-Rate ist damit eine wichtige Maßzahl für die Heilungschancen einer Therapie der chronischen HCV-Infektion. Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) wird sowohl von den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt als auch von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2011).

SVR als Eradizierung des Hepatitis-C-Virus ist aus folgenden Gründen als Heilung der chronischen HCV-Infektion anzusehen:

Das Hepatitis-C-Virus enthält als Erbmaterial nur RNA und kann daher tatsächlich eradiziert werden (Erreichen der SVR). Andere Viren wie z.B. das Herpes- oder humane Papillomavirus enthalten DNA als Erbmaterial, integrieren sich im Wirt und können daher nicht eradiziert, sondern nur immunsupprimiert werden. Es gibt keine Berichte zur Übertragung von HCV durch Patienten mit erreichter SVR (Pearlman and Traub, 2011).

Das Erreichen der SVR ist in hohem Maße (>99%) mit einer jahrelangen Virusfreiheit verbunden, wie in Langzeituntersuchungen (Desmond et al., 2006, Maylin et al., 2009, Sarrazin et al., 2010) und Übersichtsarbeiten (Nelson et al., 2009, Pearlman and Traub, 2011) festgestellt werden konnte. Die SVR wird als zu 98,4-100% dauerhaft beschrieben (Ng and Saab, 2011). Die dauerhafte Virusfreiheit stellt somit eine dauerhafte Heilung dar; sogenannte späte Relaps treten nur in Ausnahmefällen (<1%) auf (Pearlman and Traub, 2011). Werden in Studien höhere Raten an sogenannten späten Relapsen gemessen, so können diese mit Re-Infektionen erklärt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Die Dauerhaftigkeit der Virusfreiheit nach erreichter SVR wird derzeit auch für Patienten, die erfolgreich mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt worden sind, untersucht: Zur Untersuchung der Durabilität der virologischen Antwort wurde eine offene, unkontrollierte Langzeitstudie (EXTEND, Studie 112) initiiert, in der Patienten mit (Kohorte A) und ohne (Kohorte B) SVR unter einem Telaprevir-Regime in einer der Phase-II- bzw. Phase-III-Studien über drei Jahre nachbeobachtet werden sollen. Primärer Endpunkt für die Kohorte A ist der Anteil der Patienten, bei denen die HCV-RNA als Funktion der Zeit weiterhin nicht detektierbar bleibt. Eine Interim-Analyse im März 2010 mit Daten von 123 der (geplanten) 150 Teilnehmer der Kohorte A zeigt bei 122 (99,2%) eine anhaltende SVR über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten (Range 5-35 Monate) (Zeuzem et al., 2010). Insofern können die aus der Literatur bekannten Ergebnisse zur Dauerhaftigkeit von SVR auch für die Behandlung mit Telaprevir-Dreifachtherapie bestätigt werden.

Ein unmittelbarer Nutzen eines anhaltenden virologischen Ansprechens ist die reduzierte Infektiosität (Siebert and Sroczynski, 2003). Darüber hinaus ist gezeigt worden, dass die Heilung, also das Erreichen der SVR, sich positiv auf den weiteren Verlauf der Lebererkrankung auswirkt und vor der Entstehung von Zirrhose, Leberversagen, und Karzinomen schützt bzw. das Risiko dafür senkt. Auch eine Regression von Fibrosen nach Eradikation des HCV konnte bei der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit erreichter SVR anhand von histologischen Verbesserungen gegenüber dem Zustand vor Behandlungsbeginn gezeigt werden (Pearlman and Traub, 2011).

Den Zusammenhang mit Mortalität und Morbidität zeigen verschiedene Untersuchungen: (Siebert and Sroczynski, 2003), greifen in ihrem Health Technology Assessment zur antiviralen Therapie der Hepatitis C in Deutschland, das wenige Jahre nach erstmaliger Verfügbarkeit von zugelassenen Therapieoptionen für chronische HCV-Infektion erstellt wurde, auf eine Modellierung der langfristigen Effekte zurück. Sie zeigen, dass eine Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin die Lebenserwartung um 4,6 Jahre erhöht; die 20-Jahreswerte (kumulierte Inzidenzen) werden für dekompenzierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod durch Lebererkrankung annähernd halbiert.

Neuere Daten erlauben den Rückgriff auf die Nachbeobachtungsphasen klinischer Studien. Umfassend zusammengestellt sind Beobachtungen von Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR oder unbehandelten Patienten in der Übersichtsarbeit von (Pearlman and Traub, 2011). Die Entwicklung von Dekompensation, schwerwiegenden Leberkomplikationen oder eines HCC sowie das Auftreten von leberbezogenen Todesfällen in den Follow-up-Phasen verschiedener klinischer Studien für Teilnehmer mit erreichter SVR bzw. für alle Teilnehmer der Studie werden in Tabelle 3-A beispielhaft für Studien in dem Review von (Pearlman and Traub, 2011) dargestellt (Veldt et al., 2007). Das Follow-up belief sich auf durchschnittlich 2,1 Jahre (Veldt et al., 2007), auf durchschnittlich 8,0 Jahre (Bruno et al., 2007) bzw. im Median auf 9,1 Jahre (Coverdale et al., 2004). Patienten mit erreichter

SVR weisen jeweils bessere Werte auf als Non-Responder oder die Gesamtheit der betrachteten Patienten.

Tabelle 3-A: Angaben zu HCV-bezogenen Komplikationen bei Patienten mit SVR bzw. allen Teilnehmern in verschiedenen Follow-up-Untersuchungen klinischer Studien mit antiviraler Interferon-haltiger Behandlung bzw. deren Reviews und kombinierte Analysen

Studie	Schwerwiegende Komplikationen/ Leberversagen/ Dekompensation	HCC	Leberbezogene Todesfälle	Nachbeobachtungszeit	Patientenzahl n
(Coverdale et al., 2004)					
Patienten mit erreichter SVR	2%	2%	2%	9,1 Jahre	50
Non-Responder	25%	11%	15%	9,1 Jahre	157
Alle behandelten Teilnehmer	14,6%	6,8%	9,4%	9,1 Jahre	384
(Bruno et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	5,6%	1,7%	8,0 Jahre	124
Alle Teilnehmer	12,1%	14,6%	10%	8,0 Jahre	883
(Veldt et al., 2007)					
Patienten mit erreichter SVR	0	2,1%	0,7%	2,1 Jahre	142
Alle Teilnehmer	8,8%	7,3%	7,3%	2,1 Jahre	384

Bruno et al. (Bruno et al., 2009) zeigen in einer Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Jahren, dass auch Patienten mit einer HCV-induzierten kompensierten Leberzirrhose vom Erreichen eines SVR profitieren (28 von 194 behandelten Patienten erreichten SVR). Einer der Patienten mit SVR hat in eine Dekompensation der Zirrhose in Folge eines Leberzellenkarzinoms entwickelt; bei den Nicht-SVR-Patienten war dies bei 67 von 166 Patienten der Fall ($p=0,003$); die leber-relatierte Mortalität war bei SVR-Patienten niedriger als bei Nicht-SVR-Patienten ($p=0,03$) (Bruno et al., 2009).

In einer landesweiten retrospektiven Beobachtungsstudie mit 1727 behandelten oder unbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion aus 25 Behandlungszentren in Griechenland trat bei 444 (46,7%) der 993 behandelten Patienten eine SVR ein. In dieser Patientengruppe zeigten sich nach einem medianen Follow-up von 3,9 Jahren nur 5 (1,1%) schwerwiegende Ereignisse (Dekompensation, HCC oder Tod), während bei den anderen Teilnehmern insgesamt 67 dieser Ereignisse auftraten: 37 (5,0%) bei unbehandelten (medianer Follow-up 2,1 Jahre) und 25 (4,6%) bei behandelten ohne erreichte SVR (medianer

Follow-up 3,9 Jahre) (Manesis et al., 2009). Es zeigt sich in dieser Übersicht übereinstimmend, dass eine erreichte SVR mit einem erheblich geringeren Risiko für alle untersuchten HCV-bedingten Komplikationen einhergeht (Manesis et al., 2009), diese Befunde bestätigen sich auch in aktuellen Review-Artikeln mit zusätzlichen Studien (Ng and Saab, 2011, Pearlman and Traub, 2011, Teoh and Farrell, 2004).

Singal et al. (2010) untersuchen in einer Meta-Analyse von 26 meist retrospektiven Studien den Effekt eines erreichten SVR auf die leberbezogene Mortalität im Vergleich zu einer nicht erfolgreichen Behandlung. Es wird gezeigt, dass Patienten mit SVR ein geringeres Risiko leberbezogener Mortalität haben (RR=0,23, 95%-KI: 0,10; 0,52), wobei dieser Effekt bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose noch deutlicher ist (RR=0,13, 95%-KI: 0,06; 0,29). Das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms ist ebenfalls verringert (RR=0,21, 95%-KI: 0,16; 0,27; bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,27, 95%-KI: 0,19; 0,39), ebenso das Risiko einer Dekompensation der Lebererkrankung (RR=0,16, 95%-KI: 0,04; 0,59 bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose RR=0,08, 95%-KI: 0,03; 0,21). Die Autoren folgern, dass das Erreichen eines SVR mit einer deutlichen Verringerung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Einen Schritt weiter geht die Untersuchung von Backus et al. (Backus et al., 2011); sie betrachtet nicht nur leber-bezogene Mortalität, sondern Gesamtmortalität: Die Autoren analysierten den Einfluss von SVR auf die Gesamt-Mortalität differenziert nach HCV-Genotyp (1, 2 oder 3) bei 16.864 US-amerikanischen Kriegsveteranen mit Komorbiditäten. Basierend auf demographischen Daten, Laborparametern, Komorbiditäten, Behandlungsvariablen und dem Ansprechen auf die Therapie (Non-Responder vs. Responder) wurden Hazard Ratios ermittelt. Die 5-Jahres-Mortalität war in der Gruppe der Responder nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Non-Responder (Genotyp 1: 6,7% verstorbene Responder vs. 14,4% verstorbene Non-Responder, $p < 0,0001$). Das multivariate Hazard Ratio adjustiert für Patientencharakteristika und Komorbiditäten (u.a. Zirrhose, COPD, koronare Herzerkrankung, Diabetes, Bluthochdruck) zeigte eine statistisch signifikant niedrigere Mortalität für Patienten mit SVR in allen 3 Genotyp-Gruppen: 0,70 (95%-KI: 0,59; 0,83, $p < 0,0001$) Genotyp 1, 0,64 (95%-KI: 0,46; 0,88, $p = 0,006$) Genotyp 2, 0,51 (95%-KI: 0,35; 0,73, $p = 0,0002$) Genotyp 3. Auch die 3 durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamt-Mortalität bei allen 3 Genotypen. Dieser unabhängige Zusammenhang zwischen SVR und niedrigerer Gesamt-Mortalität könnte durch eine Reduktion chronischer Entzündungen durch HCV erklärt werden, verdeutlicht aber in erster Linie die Relevanz des Erreichens von SVR aufgrund einer langfristig höheren Überlebenschance.

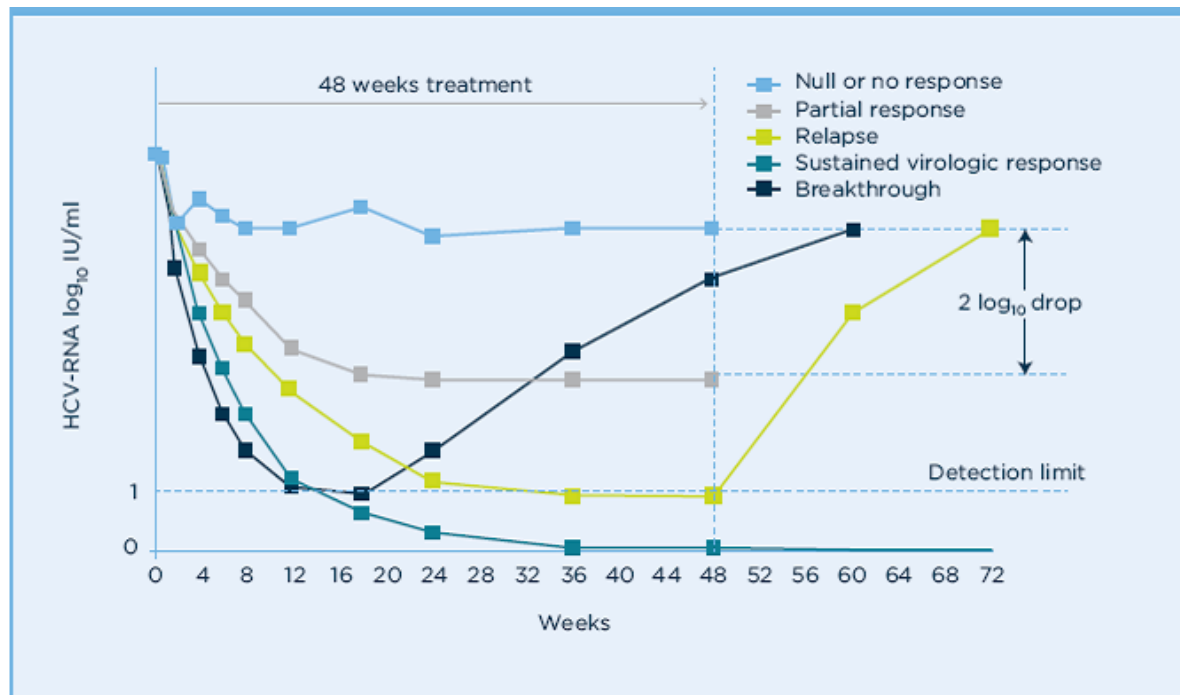
Insgesamt lässt sich feststellen, dass es sowohl eine klare biologische Rationale wie auch im Bereich des Möglichen (Langfristigkeit des Krankheitsverlaufs; Krankheit seit vergleichsweise kurzer Zeit erst bekannt) erbrachte Evidenz, die zeigt, dass dauerhaftes virologisches Ansprechen gemessen als SVR einen klaren Effekt auf leber-bezogene Mortalität und Morbidität sowie Gesamtmortalität aufweist. SVR, die Heilung der Hepatitis C ist daher ein Ergebnis mit Patientenrelevanz.

Patientengruppen in der Zielpopulation

In Bezug auf die Zielpopulation von Telaprevir müssen noch weitere Unterscheidungen getroffen werden. Die Zielpopulation umfasst zum einen nicht vorbehandelte Patienten (erster Therapieversuch noch nicht unternommen), zum anderen mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in Kombination mit Ribavirin nicht erfolgreich vorbehandelte Patienten (Re-Therapie).

Bei den vorbehandelten Patienten lassen sich weiter folgende Gruppen unterscheiden (Craxi, 2011, Janssen Cilag International NV, 2011, Roche Pharma AG, 2011b, Roche Pharma AG, 2011a, Sarrazin et al., 2010, SP Europe, 2010a, SP Europe, 2010b) (vgl. Abbildung 3-F):

- Patienten, bei denen die HCV-RNA-Konzentration bis Woche 12 um mehr als 2 log₁₀-Stufen absinkt, deren HCV-RNA während der Behandlung (bis Woche 24) aber immer nachweisbar ist, werden als **Teil-Responder** (partial responder, partielle Responder) bezeichnet. Sinkt die HCV-RNA bis Woche 12 um weniger als 2 log₁₀-Stufen ab, so fehlt ein Ansprechen gänzlich und die Patienten werden als **Null-Responder** bezeichnet. Diese beiden Gruppen mit nicht ausreichendem bzw. fehlendem Ansprechen werden auch unter der Bezeichnung **Non-Responder** zusammengefasst.
- Patienten, die zwar auf eine Therapie ansprechen und bei denen während der antiviralen Medikation keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist, bei denen aber zu einem späteren Zeitpunkt, jedoch noch während der medikamentösen Behandlung, wieder HCV-RNA nachweisbar ist, oder bei denen während der Behandlung ein Anstieg der HCV-RNA Konzentration um ≥ 1 log₁₀ Stufe zu verzeichnen ist, erleiden einen **Virusdurchbruch** (viral breakthrough).
- Tritt die erneute Nachweisbarkeit der HCV-RNA erst nach der erfolgreich abgeschlossenen Medikationsphase (definiert als Nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA im Blut bei Therapieende (end of treatment response, EOT bzw. ETR)) ein, so erleiden diese Patienten einen **Rückfall (Relaps)**.



Quelle: Eigene Darstellung auf Basis von (Shiffman, 2006)

Abbildung 3-F: Unterschiedliche Arten der Response bei Behandlung einer chronischen HCV-Infektion mit Peginterferon/Ribavirin

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Derzeit steht – im Gegensatz zu anderen Arten der Hepatitis-Erkrankung – keine spezifische am Hepatitis-C-Virus ansetzende Therapie zur Verfügung; die zweckmäßige Vergleichstherapie (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin) wirkt zwar antiviral, allerdings nicht virusspezifisch. Unter den Genotypen des Hepatitis-C-Virus gilt der Genotyp 1 als besonders schwer zu therapieren. Während bei der Behandlung von Patienten, die mit den Genotypen 2 und 3 des Hepatitis-C-Virus infiziert sind, durchweg Heilungsraten (SVR) von 70-85% erzielt werden, liegen bei Hepatitis-C-Infektionen vom Genotyp 1 die Heilungsraten unter 50% bei jeweils längeren Therapiedauern; bei Re-Therapie von erfolglos vorbehandelten Patienten noch niedriger (European Medicines Agency (EMA), 2011).

Höhere Heilungsraten (SVR) bei Genotyp 1-Patienten

Bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion durch HCV, Genotyp 1 liegt die SVR-Rate nach Behandlung mit dem aktuellen Therapiestandard, der auch der zweckmäßigen Vergleichstherapie Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin entspricht, bei ca. 46%, wenn man die Ergebnisse der Vergleichsarmer der Telaprevir-Studien zusammenfasst (vgl.

Tabelle 3-B). Diese Zahl steht in Einklang mit den in der Literatur berichteten SVR-Raten von ca. 40-50% (Awad et al., 2010, European Medicines Agency (EMA), 2011, Yenice et al., 2006, Zeuzem et al., 2004, Zhao et al., 2010). Mit der aktuellen Standardtherapie können demnach derzeit nur ca. 46% der therapienaiven Patienten mit chronischer HCV-Infektion, Genotyp 1 erfolgreich im Sinne einer Heilung / SVR behandelt werden.

Weitere ca. 15% dieser Patienten können im Rahmen eines erneuten Therapieversuchs geheilt werden (vgl. Tabelle 3-B). Für Null-Responder unter der Vortherapie ist bei erneuter Therapie mit einer SVR-Rate von 5% zu rechnen (Zeuzem et al., 2011).

Tabelle 3-B: Anzahl und Anteil der Patienten mit SVR unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien mit therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit SVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit SVR
VX05-950-104	75	31	41,3%
VX05-950-104EU	82	38	46,3%
VX07-950-108 (EMA neu berechnet)	361	166	46,0%
G060-A6	63	31	49,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	581	266	45,8%
VX06-950-106	114	16	14,0%
VX-950-TiDP24-C216 (EMA neu berechnet)	132	21	15,9%
Summe (gepoolte Ergebnisse, vorbehandelte Patienten)	246	37	15,0%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive und vorbehandelte Patienten)	827	303	36,6%

Insgesamt können demnach unter Berücksichtigung von einer Re-Therapiemöglichkeit fast die Hälfte der Patienten (ca. 46%) mit der aktuellen Standardtherapie nicht erfolgreich behandelt werden. Diese Patienten werden ggf. der Belastung einer erneuten Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgesetzt, die aber nur zu den erwähnten geringen Heilungsraten (SVR) führt (vgl. Tabelle 3-B) oder sie sind weiterhin dem Risiko der

Krankheitsprogression mit den bereits genannten Folgen (vgl. Abschnitt 3.2.1) ausgesetzt. Durch eine erneute Behandlung entstehen für die Patienten zudem erhebliche Belastungen durch Nebenwirkungen der Therapie und damit auch deutliche Einbußen in der Lebensqualität (vgl. Modul 4A). Durch eine erneute Therapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin wie auch ggf. durch die Behandlung der auftretenden Nebenwirkungen entstehen zusätzliche Kosten. Hieraus ergibt sich ein hoher Bedarf an einer effektiveren Behandlungsmöglichkeit.

Verkürzung der Therapiezeit und Minderung der Belastung durch die Therapie

Die Dauer der Therapie ist standardmäßig auf nahezu ein Jahr (48 Wochen) festgelegt (Sarrazin et al., 2010) und kann derzeit laut der für die zweckmäßige Vergleichstherapie relevanten Fachinformationen nur von einem kleinen Teil der unvorbehandelten Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion, Genotyp 1 auf die Hälfte verkürzt werden. Die Voraussetzungen hierfür sind ein rasches virologisches Ansprechen nach 4 Wochen (RVR), dies ist bei ca. 10% aller Patienten nachweisbar (vgl. Tabelle 3-C) und sind damit niedriger als die in der Literatur berichteten RVR-Raten von ca. 21% (Berg et al., 2009, Fried et al., 2011, Liu et al., 2008, Mangia et al., 2008, Yu et al., 2008). Weiterhin ist zur erfolgreichen Verkürzung der Behandlungsdauer unter der Vergleichstherapie auch eine niedrige Ausgangsviruslast (<600.000-800.000 IU/ml) erforderlich. In den Studien wurden die Patientenanteile mit einer Ausgangsviruslast <600.000-800.000 IU/ml mit durchschnittlich 17,6% angegeben (vgl. Tabelle 3-C).

Tabelle 3-C: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit RVR sowie Anteil therapienaiver Patienten mit einer Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml jeweils unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Studie	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit RVR	Anteil Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit RVR	Anteil der Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit einer Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml
VX05-950-104	75	8	10,7%	8,0%
VX05-950-104EU	82	11	13,4%	17,1%
VX07-950-108	361	34	9,4%	22,7%
G060-A6	63	3	4,8%	n.a.
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	581	56	9,6%	17,6%

Insgesamt wird von einem Anteil von ca. 10% der unvorbehandelten Patienten ausgegangen, der für eine Therapieverkürzung unter der Vergleichstherapie in Frage kommt.

Tabelle 3-D: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie (ZVT) nach Patientengruppen

Patientengruppe	Bietet Standardtherapie (ZVT) Möglichkeit zur Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen?
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und schnellem virologischen Ansprechen. Möglich bei ca. 10% der Patienten.
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.

Quelle: (Sarrazin et al., 2010)

Vorbehandelte Patienten dürfen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Standardtherapiedauer von 48 Wochen nicht verkürzen. Relaps-Patienten sollten über 48 Wochen behandelt werden; bei Non-Respondern empfiehlt die Leitlinie (die Fachinformationen nur teilweise (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a)) die Verlängern der Therapie auf 72 Wochen.

INCIVO[®] bietet laut Fachinformation (Janssen Cilag International NV, 2011) die Möglichkeit einer Therapiezeitverkürzung sowohl für unvorbehandelte Patienten als auch für Patienten, die vorbehandelt waren und nach Vorbehandlung einen Relaps erlitten haben. Kriterium für die Möglichkeit, die Therapiezeit zu verkürzen ist das Erreichen des *extended rapid virologic response* (eRVR)

Man spricht von *extended rapid virologic response* (eRVR) bei Patienten, bei denen sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 keine HCV-RNA nachweisbar ist. Diese Definition hat derzeit (vor Markteinführung von Telaprevir) noch nicht Eingang in die S3-Leitlinie gefunden. Das Kriterium zur Verkürzung der Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen ist unter der bisherigen Standardtherapie (Vergleichstherapie) mit dem raschen Ansprechen nach 4 Wochen definiert. In der arzneimittelrechtlichen Zulassung von INCIVO[®] ist dieses Kriterium mit dem Ansprechen nach der eRVR definiert worden.

Es ist demnach von folgendem Bedarf bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion, Genotyp 1 auszugehen:

- Höhere Heilungsrate (SVR) beim ersten Therapieversuch (therapienaive Patienten)

- Höhere Heilungsrate (SVR) bei Therapiewiederholung (vorbehandelte Patienten). Schaffung eines Standards mit deutlich höheren Heilungsraten insbesondere für Teil-Responder und Null-Responder.
- Verkürzung der Gesamt-Behandlungsdauer für einen größeren Anteil von Patienten (von 48 auf 24 Wochen) und damit eine Senkung der durch Behandlung ausgelösten Belastung.

Dieser Bedarf kann durch die Dreifachtherapie mit Telaprevir dadurch gedeckt werden, dass die Telaprevir-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer erheblich höheren Heilungsrate (SVR) sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten führt (vgl. als Übersicht Tabelle 3-E).

Tabelle 3-E: Heilungsraten (SVR) unter Telaprevir-Tripletherapie und zweckmäßiger Vergleichstherapie im Vergleich

Patientengruppe	Heilungsraten (SVR) für bisherige Standardtherapie (ZVT) laut Literatur	Heilungsraten (SVR) für bisherige Standardtherapie laut Kontrollgruppe (ZVT) in Telaprevir-Studien (gepoolt)	Heilungsraten (SVR) unter Telaprevir-Tripletherapie laut RCTs (gepoolt)
Therapie-naive Patienten	40%-50%*	Ca. 46%	74,1% (bis zu 79%)
Relaps-Patienten	23-34% **	Ca. 22%	80,7 % (bis zu 84%)
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	4-21% **	Ca. 9% (Teil-Responder: 15%, Null-Responder: 5%)	41,7% (partielle Responder 61%, Null-Responder 31%)

Quelle: *(Tibotec BVBA, 2010) basierend auf (Awad et al., 2010, European Medicines Agency (EMA), 2011, Yenice et al., 2006, Zeuzem et al., 2004, Zhao et al., 2010, Fried et al., 2002, Hadziyannis et al., 2004, Manns et al., 2001)

** (Jacobson et al., 2005, Jensen et al., 2009, Lindsay et al., 2008, Poynard et al., 2009, Sherman et al., 2006)

Darüber hinaus wird unter Telaprevir-Kombinationstherapie eine erheblich höhere eRVR-Rate erzielt und damit einem deutlich größeren Patientenanteil eine Verkürzung der Gesamt-Behandlungsdauer von 48 auf 24 Wochen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht (vgl. Tabelle 3-F als Übersicht).

Tabelle 3-F: Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung unter Standardtherapie (ZVT) und unter Telaprevir-Tripletherapie im Vergleich

Patientengruppe	Bietet Standardtherapie (ZVT) Möglichkeit zur Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen?	Bietet Telaprevir-Tripletherapie Möglichkeit zur Verkürzung der Therapiezeit auf 24 Wochen?
Therapienaive Patienten	Ja, bei niedriger Viruslast und schnellem virologischen Ansprechen. Möglich bei ca. 10% der Patienten.	Ja, Patienten, die eRVR erreichen können auf 24 Wochen Therapiezeit verkürzen (trifft zu für ca. 63% der therapienaiven Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Relaps-Patienten	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.	Ja, Patienten, die eRVR erreichen können auf 24 Wochen Therapiezeit verkürzen (trifft zu für ca. 66% der Relaps-Patienten, nicht für zirrhotische Patienten)
Non-Responder (Teil- und Null-Responder; häufig nicht separiert)	Nein, Therapiezeit mindestens 48 Wochen.	Nein, Therapiezeit immer 48 Wochen.

Quelle: vgl. Modul 4

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Generell ist die Datenlage zur Epidemiologie der Hepatitis C aus unterschiedlichen Gründen als schwierig anzusehen, es liegen nur wenig verlässliche allgemeine Daten zu Infektion und Erkrankung vor und speziell für einzelne Patientengruppen ist die Datenlage weiter eingeschränkt; es wird zudem von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher nicht auf eine einzige besonders valide und aussagekräftige Quelle zur Epidemiologie der chronischen HCV-Infektion in Deutschland, sondern müssen auf verschiedene Quellen zurückgreifen, die auf unterschiedlichen epidemiologischen Untersuchungen basieren.

Prävalenz der Hepatitis C

Entsprechend verschiedener Untersuchungen beträgt die Prävalenz der Infektion mit dem Hepatitis C-Virus in Deutschland zwischen 0,4-0,6%. Unterschiede und Gründe zur Kritik an den jeweils angenommenen Werten bestehen dabei aufgrund der untersuchten Populationen, vgl. Tabelle 3-G (Cornberg et al., 2011, Offergeld et al., 2010, Palitzsch et al., 1999, Robert-Koch-Institut, 2010, Thierfelder et al., 2001). So kommen Untersuchungen von Hepatitis C-Infektionen bei Blutspendern (Offergeld et al., 2010) zu Prävalenzzahlen deutlich unterhalb des Wertes von 0,4%, während die groß angelegten Untersuchungen von Schlosser et al. in Notfallambulanzen zu Prävalenzwerten deutlich oberhalb der 0,6% gelangen (Schlosser et al., 2009a, Schlosser et al., 2009b).

Laut einem aktuellen Review von (Cornberg et al., 2011) gibt es zwei Studien, die in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz von Hepatitis C feststellen (Palitzsch et al., 1999, Thierfelder et al., 2001). Diese kommen daher an dieser Stelle für die Schätzung eines repräsentativen Wertes in Frage. Insbesondere die Risikogruppen der injizierenden Drogenkonsumenten dürfte allerdings auch in diesen Untersuchungen und insbesondere im Bundesgesundheitsurvey unterrepräsentiert sein (Thierfelder et al., 2001); daher wird davon ausgegangen, dass hier ein Aufschlag von 0,1-0,2% gerechtfertigt ist (Schreier and Höhne, 2001). In einer umfassenden kürzlich vom European Center for Diseases Prevention and Control durchgeführten systematischen Untersuchung zu Prävalenz und Krankheitslast der Hepatitis B und C in Europa und Nachbarstaaten wurden für Deutschland ebenfalls als repräsentativ für die Gesamtbevölkerung angesehene Werte in dieser Größenordnung berichtet (European Center for Disease Prevention and Control, 2010). Für die Berechnungen der Prävalenz im Rahmen dieses Dossiers wird der Wert von 0,5% angenommen; das ist zum einen der mittlere Wert der oben angeführten Werte; zum anderen ist es der untere Wert der wahrscheinlichen Schwankungsbreite von 0,4% bis 0,63% korrigiert um die minimale Unterschätzung von 0,1%. In den Tabellen sind jeweils die Werte auf Basis der Prävalenz von 0,5% berichtet; die Schwankungsbreite von 0,4% bis 0,63% wird nur teilweise ausgewiesen.

Tabelle 3-G: Angaben zur Prävalenz der HCV-Infektion in einigen Untersuchungen, untersuchte Populationen und Hinweise zur Unter- oder Überschätzung der angegebenen Werte

	Angenommene Prävalenz	Datenbasis/Population	Kritik
(Palitzsch et al., 1999)	0,63%	18-70 Jährige	Zufällige Reihenuntersuchung, Werte wurden für einige Verzerrungen korrigiert Untersuchungszeitraum 1993-96
(Thierfelder et al., 2001)	0,4%	Teilnehmer des Bundesgesundheits surveys	Unterschätzung, da verschiedene Risikogruppen nicht repräsentativ im Panel vertreten, Untersuchung von 1998

Die mit dem Wert von 0,5% abgedeckte Bevölkerung mit chronischer HCV-Infektion setzt sich aus folgenden Teilgruppen zusammen:

- Die prävalente unentdeckte Population: Patienten, deren akute Hepatitis-C-Infektion chronifiziert, die aber z.B. aufgrund fehlender oder falsch zugeordneter Symptome nicht als chronische Hepatitis C-Patienten nachgewiesen sind.
- Die prävalent diagnostizierte Population, die sich wiederum zusammensetzt aus:
 - Einem Pool an Patienten, die diagnostiziert sind, aber noch nicht behandelt worden sind (z.B. aufgrund noch fehlender Dringlichkeit etc.); Pool therapienaiver Patienten (wartet auf Behandlung, hat sich noch nicht dafür entschieden oder Ausschlussgrund trifft zu).
 - Einem Pool an Patienten, die gerade in Behandlung sind.
 - Einem Pool an Patienten, der bereits erfolglos vorbehandelt worden ist und der auf eine neue Therapie wartet (Pool vorbehandelter Patienten; wartet auf Re-Therapie oder kommt dafür nicht mehr in Frage).

(Cornberg et al., 2011) schätzen in ihrem aktuellen Review, dass die prävalent diagnostizierte Population, die auch direkt einer Behandlung zugänglich wäre, derzeit ca. 100.000 Patienten umfasst.

Anteil Genotyp-1-Patienten

Innerhalb der Population der prävalenten Patienten ist größtenteils von chronischen Infektionen auszugehen. Der Anteil der Infizierten mit Hepatitis C, Genotyp 1 wird auf einen Wert zwischen ca. 62% und 82% geschätzt (Berg et al., 1997, Hüppe et al., 2008, Palitzsch et al., 1999, Ross et al., 2000, Schröter et al., 2002, Siebert and Sroczynski, 2003). Als repräsentativste und neueste Untersuchung wird hier die deutschlandweite Studie von (Hüppe et al., 2008) zu Grunde gelegt, die einen Anteil von 61,7% für HCV-Infektionen, Genotyp 1,

berichtet (vgl. Angaben in Tabelle 3-H). Für den Zeitraum, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde, ist eine Abnahme des Anteils an Infektionen mit Genotyp 1 berichtet, die weitgehend auch aus der zeitlichen Abfolge der weiteren in Tabelle 3-H angeführten Studien ablesbar ist. Aus diesem Grund werden die neuesten verfügbaren Daten von (Hüppe et al., 2008) hier zugrunde gelegt.

Tabelle 3-H: Angaben zur Prävalenz der HCV-Infektion mit Genotyp 1 in einigen Untersuchungen und untersuchte Populationen

	Angenommener Anteil für eine HCV-Infektion mit Genotyp 1	Datenbasis/Population
(Berg et al., 1997)	70%	379 Patienten
(Palitzsch et al., 1999)	82%	18-70 Jährige, für Verzerrungen korrigiert
(Ross et al., 2000)	80,5%	395 Patienten, regionale Untersuchung (Essen)
(Schröter et al., 2002)	78%	747 unselektierte unbehandelte Patienten
(Hüppe et al., 2008)	61,7%	Online Datenerhebung, >10.000 Patienten

Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenz

Die Meldezahlen der Erstdiagnosen an HCV-Infektionen werden vom Robert Koch-Institut fortlaufend publiziert und für das Jahr 2010 mit 6,5/100.000 Einwohner angegeben. Es bestehen jedoch geschlechtsspezifische Unterschiede: Die Rate der Erstdiagnosen war im Jahr 2010 für Männer mit 8,1/100.000 Einwohnern deutlich höher als für Frauen mit 5,0/100.000. Ebenso bestehen bei diesen Meldungen deutliche altersabhängige Unterschiede, so ist die höchste Rate für Neu-Infektionen unter 25-29-jährigen Männern zu finden (20/100.000); die meisten Infektionen werden für die Altersgruppen der 20-59-jährigen angegeben, vgl. Abbildung 3-B (Robert-Koch-Institut, 2011).

Diese Raten für Erstdiagnosen sind jedoch nicht mit der tatsächlichen Inzidenz der Patienten mit chronischer HCV-Infektion gleichzusetzen. So sind akute Infektionen enthalten, von denen nicht alle chronifizieren. Andererseits fehlen alle neu infizierten, zumeist asymptomatischen Patienten, bei denen keine Diagnostik durchgeführt wurde; es handelt sich hier um Neuzugänge zu dem Pool an prävalenten nicht-diagnostizierten Patienten. Nicht enthalten sind an Hepatitis C neu erkrankte Patienten, bei denen ein früherer HCV-Labornachweis angegeben ist. Diese entsprechen zusammen mit den asymptomatischen Infektionen ca. 11% der gemeldeten Erstdiagnosen (Robert-Koch-Institut, 2001).

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den vergangenen Jahren zeigte sich für die Erstdiagnosen an Infektionen mit HCV aller Genotypen ein uneinheitlicher Verlauf (Robert-Koch-Institut, 2007, Robert-Koch-Institut, 2010, Robert-Koch-Institut, 2011). Ein Rückgang der Erstdiagnosen ist erst seit 2004 zu verzeichnen, so dass sich hieraus für die kommenden 5 Jahre keine eindeutige Aussage zur weiteren Entwicklung ableiten lässt. Die Daten sind Tabelle 3-I zu entnehmen. Die Zahl der Erstdiagnosen wird danach für die nächsten 5 Jahre bis 2016 mit der Rate von 6,5/100.000 Einwohner im Jahr 2010 fortgeschrieben. Als Faktor, der zur Beurteilung der Prävalenzentwicklung heranzuziehen ist, ist zum einen die Gruppe der Patienten mit intravenösem Drogenkonsum – als Bevölkerungsgruppe mit dem größten HCV-Durchseuchungsgrad – zu nennen. Hier ist jedoch keine eindeutige Zu- oder Abnahme zu prognostizieren (Cornberg et al., 2011, Hüppe et al., 2008).

Zum anderen sind Migrationsbewegungen als Einflussfaktor der Prävalenzentwicklung zu nennen (Esteban et al., 2008). Durch Einwanderung von Bevölkerungsgruppen aus Ländern mit einer höheren Prävalenzrate wird eine Zunahme der Prävalenz von Hepatitis C zu verzeichnen sein; allerdings nicht zwingend eine Zunahme des Anteils von Genotyp 1-Patienten (Cornberg et al., 2011). So wurde bspw. in einem Bericht über die Prävalenz der HCV in Europa Deutschland als das Land mit der weitaus höchsten Zahl an HCV-Infizierten mit Migrationsstatus berichtet (insgesamt ca. 60.800) (European Center for Disease Prevention and Control, 2010). In einer deutschen Studie wird weiterhin berichtet, dass alleine 19,2% aller untersuchten HCV-Patienten aus Russland stammen (Cornberg et al., 2011, Hüppe et al., 2008). Basierend auf dieser Studie wurde ebenso berichtet, dass der Anteil der Infektionen mit HCV, Genotyp 1 rückläufig ist. Auch bei (Schröter et al., 2002) wird eine Abnahme des Anteils an Infektionen mit Genotyp 1 bei jüngeren Patienten berichtet. Zusammengenommen kann von einer leichten Abnahme der Prävalenz der HCV-Infektionen innerhalb der nächsten 5 Jahre ausgegangen werden, insbesondere für Infektionen mit HCV, Genotyp 1. Da aus diesen Angaben kein eindeutiger Trend für die nächsten Jahre abgeleitet werden kann, wird der zuletzt beobachtete Wert der gemeldeten Erstdiagnosen (2010) fortgeschrieben und auch die Prävalenz als gleichbleibend angenommen.

Tabelle 3-I: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen (absolut und pro 100.000 Einwohner) der HCV-Infektionen nach Meldedaten des Robert Koch-Instituts für die Jahre 2001-2010 und Prognose für die Jahre 2011-2016

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen	Erstdiagnosen/100.000 Einwohner
2001	8672	10,5
2002	6580	8,2
2003	6923	8,4
2004	9032	11,0
2005	8273	10,2
2006	7494	9,1
2007	6864	8,4
2008	6227	7,6
2009	5466	6,6
2010	5283	6,5
2011	5283	6,5
2012	5283	6,5
2013	5283	6,5
2014	5283	6,5
2015	5283	6,5
2016	5283	6,5

Quelle: (Robert-Koch-Institut, 2001, Robert-Koch-Institut, 2007, Robert-Koch-Institut, 2009, Robert-Koch-Institut, 2010, Robert-Koch-Institut, 2011)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (auf Basis der Daten für 2010)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation
Telaprevir, Peginterferon und Ribavirin	116.803 (inklusive nicht- diagnostizierte Patienten)	39.079 (tatsächlich diagnostiziert prävalente Patienten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Telaprevir ist nur indiziert für Patienten, die älter als 18 Jahre sind. Daher sind hier nur GKV-Patienten älter als 18 Jahre als Basis für die Kalkulation zu verwenden. Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass die oben angeführten allgemeinen Prävalenz- und Inzidenzzahlen auch für die GKV-Population zutreffend sind.

Vorgegangen wird dann wie folgt:

1. Es wird die Größe der GKV-Bevölkerung bestimmt als Bezugsgröße.
2. Die aus der Gesamtbevölkerung bekannte Prävalenzrate wird auf die GKV-Bevölkerung angewandt und auf diese Weise die Zahl der Hepatitis-C-Erkrankten in der GKV-Bevölkerung bestimmt.
3. Diese Zahl wird auf die Zahl der mit Genotyp 1 infizierten Patienten eingegrenzt (mit Hilfe des oben bestimmten Anteils der Genotyp 1-Infektionen).
4. Es wird bestimmt, welche Genotyp 1-Patienten überhaupt für eine Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin in Frage kommen. Dies geschieht insbesondere über Kontraindikationen, d.h. alle Patienten, die laut Fachinformation INCIVO® bzw. der Fachinformationen von pegyliertem Interferon alfa oder Ribavirin für eine Behandlung nicht in Frage kommen, werden von vorneherein ausgeschlossen. Es ergibt sich die maximale Anzahl der in der GKV-Bevölkerung für eine Behandlung mit Telaprevir in Frage kommenden Patienten.
5. Gesondert abzugrenzen ist dann die Population der ko-infizierten Patienten (mit Hepatitis B oder HIV). Für diese Population liegen für die Behandlung mit Telaprevir keine oder nur limitierte Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
6. Es ist noch zu bestimmen, wie groß in dieser Bevölkerung der Anteil von (erfolglos) vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ist. Dazu ist zu ermitteln, wie viele Patienten in den vergangenen Jahren behandelt worden sind, um auf dieser Basis abschätzen zu können, welche Patienten in den Pool an erfolglos vorbehandelten Patienten eingeflossen ist. Parallel wird versucht zu ermitteln, wie groß der Pool an tatsächlich bekannt diagnostizierten Patienten ist.

Zu beachten ist: Bei den folgenden Ausführungen kann es sich aufgrund der nur bedingt vorhandenen Datengrundlage nur um eine Schätzung der Patientenzahlen handeln. Teilweise wird versucht (z.B. tatsächlich diagnostizierte Patienten bzw. Pool an erfolglos vorbehandelten Patienten), sich auf mehreren Wegen diesen Zahlen zu nähern. Insbesondere die teilweise berichtete hohe Zahl an nicht diagnostizierten Hepatitis C-Patienten wirft hier große Probleme auf. Im Folgenden werden jeweils exakte Zahlen basierend auf der Ausgangszahl der GKV-Versicherten berichtet; das geschieht, um durch Rundungen verursachte Diskrepanzen in den Zahlen zu vermeiden, soll allerdings nicht absolute Genauigkeit der Zahlen vortäuschen.

Gesamtpotential an Genotyp-1-Patienten (chronische Hepatitis-C-Infektion) (Schritte 1 - 3)

Die GKV umfasst 56.971.666 Versicherte, die über 20 Jahre alt sind (Bundesministerium für Gesundheit, 2010). Zusätzlich sind 40% der Versicherten der Altersgruppe 15-<20 Jahre

(Bundesministerium für Gesundheit, 2010) zu berücksichtigen, so dass insgesamt von 58.428.052 Versicherten über 18 Jahre auszugehen ist. Bei einer Prävalenz der chronischen HCV-Infektion von 0,5% (Schwankungsbreite 0,4% bis 0,63%) ergeben sich somit 292.140 GKV-Versicherte mit HCV-Infektion (Schwankungsbreite 233.712 bis 368.096 Patienten). Davon weisen 61,7%, d.h. 180.251 Versicherte eine Infektion mit dem HCV des Genotyps 1 auf (144.200 bis 227.115 GKV-Versicherte). Bei diesen 180.251 GKV-Versicherten mit bestehender chronischer Hepatitis-C-Infektion handelt es sich zum einen um bereits diagnostizierte Fälle (teilweise noch nicht behandelt, teilweise erfolglos vorbehandelt, teilweise gerade in Behandlung, s.o.), auf der anderen Seite aber auch um bisher noch nicht diagnostizierte Infektionen, die in der Prävalenzberechnung mit enthalten sind (Palitzsch et al., 1999, Thierfelder et al., 2001).

Tatsächlich behandelungsfähige Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1, (Schritt 4)

Innerhalb der Zielpopulation der 180.251 prävalenten (therapienaiven und vorbehandelten) Patienten sind in der Regel alle Patienten für eine erstmalige oder erneute Therapie mit der Telaprevir-Kombination bzw. der Vergleichstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin geeignet,

- die sich nicht bereits im Stadium einer fortgeschrittenen Lebererkrankung mit dekompensierter Zirrhose befinden oder
- bei denen sich kein Karzinom (HCC) entwickelt hat, und/oder
- bei denen keine Unverträglichkeiten gegen Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie bekannt sind und/oder
- bei denen keine anderen Kontraindikationen gegen Telaprevir bzw. die Vergleichstherapie vorliegen, wie z.B. schwere Zytopenien; Malignom mit ungünstiger Prognose; schwerwiegende/symptomatische kardiopulmonale Erkrankungen; schwere aktive Autoimmunerkrankungen; Schwangerschaft, Stillen; aktueller Alkoholabus; unkontrollierter Drogenabus; unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankung; akute Suizidalität; schwere akute und chronische neurologische Erkrankungen (Janssen Cilag International NV, 2011, Roche Pharma AG, 2011b, Roche Pharma AG, 2011a, Sarrazin et al., 2010, SP Europe, 2010a, SP Europe, 2010b).

Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2-35% der Patienten eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein entsprechender repräsentativer Wert von 16% ermittelt (Thein et al., 2008). Nach den Angaben in einer großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion des Genotyp 1 zum Untersuchungszeitpunkt

eine Zirrhose vorliegt (Hüppe et al., 2008). Dieser Wert wird auch den Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers zugrundegelegt.

Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompenzierte Zirrhose (Fattovich et al., 1997), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (Fattovich et al., 1997, Siebert and Sroczynski, 2003). Bei weiteren 4% ist innerhalb eines Jahres die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) aus der Zirrhose anzunehmen (Fattovich et al., 2004, Sangiovanni et al., 2006, Sarrazin et al., 2010, Yoshida et al., 1999). Das HCC ist durch eine allgemein nur kurze Überlebenszeit von Monaten bis wenigen Jahren gekennzeichnet (Schreier et al., 2003), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 40% (Erhardt et al., 2011, Tumorregister_München, 2011). In mehreren Untersuchungen wurde das Fortschreiten der Zirrhose und deren Weiterentwicklung als linearer Verlauf beschrieben (Coverdale et al., 2004, Poynard et al., 2001). Unter diesen Annahmen kann hieraus eine Prävalenz von Dekompensation bei 1,4% und von HCC bei 0,2% der Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1 angenommen werden.

Somit ist innerhalb der gesamten prävalenten Population mit 2.524 Patienten mit einer dekompenzierten Lebererkrankung und 361 Patienten mit hepatozellulärem Karzinom zu rechnen, die für eine Behandlung nicht in Frage kommen. Von Kontraindikationen gegen die Vergleichstherapie Peginterferon alfa und Ribavirin sind ca. 20% der Patienten in der prävalenten Population betroffen, was einer Anzahl von 36.050 Patienten entspricht (Hüppe et al., 2008, Mariano et al., 2009).

Unverträglichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe stellt ebenfalls ein Ausschlusskriterium für die Behandlung dar. Aus den in Modul 4 berücksichtigten RCTs ergibt sich, dass 7,4% der Patienten unter der alleinigen Behandlung mit der Vergleichstherapie Peginterferon alfa und Ribavirin die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig beenden (vgl. Tabelle 3-J). Dieser Wert wird in systematischen Untersuchungen verschiedener Studien mit Peginterferon und Ribavirin in 48-wöchiger Therapiedauer bestätigt, wobei Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeiten bei 3-9% bzw. ca. 11% der untersuchten Patienten berichtet werden (Hartwell et al., 2011, Singal et al., 2011). Daher wird als Maximalschätzer bei 13.339 (7,4% von 180.251) der prävalenten Patienten von Unverträglichkeit gegenüber der Telaprevir-Kombination bzw. der Vergleichstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ausgegangen.

Tabelle 3-J: Anzahl und Anteil der therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse in den in Modul 4A berücksichtigten Studien, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Bezeichnung der Studie und Summen	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Anteil Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
VX05-950-104	75	8	10,7%
VX05-950-104EU	82	6	7,3%
VX07-950-108	361	26	7,2%
VX06-950-106	114	5	4,4%
VX-950-TiDP24-C216	132	2	1,5%
G060-A6	63	14	22,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, Kontrollgruppe)	827	61	7,4%

Somit ergibt sich ein Anteil von 29% an Patienten, die sowohl absolute als auch relative Ausschlussgründe für eine erstmalige oder erneute Behandlung mit der Telaprevir-Kombinationstherapie bzw. der Vergleichstherapie aufweisen.

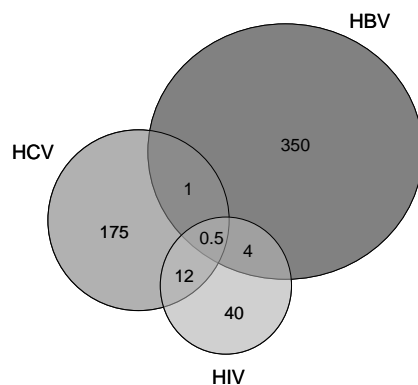
Dieser Wert scheint eher am unteren Ende des Anteils der Patienten mit Ausschlussgründen zu liegen; d.h. die für Telaprevir in Frage kommende Zielpopulation wird eher überschätzt. Beispielsweise wird bei älteren Patienten über 65 Jahre häufig keine Therapie mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin angewandt, obwohl kein zwingender Ausschlussgrund vorliegt. Dieser Patientenkreis macht in der Untersuchung von (Hüppe et al., 2008) nochmals ca. 10% der Population aus. Wird der Wert von 29% der Patienten mit Ausschlussgründen angenommen, so entspricht dies zusammengenommen 52.272 Patienten innerhalb der prävalenten Zielpopulation, die somit insgesamt aus 127.979 Patienten besteht (vgl. Abbildung 3-H).

Patienten mit Ko-Infektionen (Schritt 5)

Gesondert zu berücksichtigen sind auch Patienten mit einer Ko-Infektion mit Hepatitis B und Hepatitis C bzw. HIV und Hepatitis C. Die Population der mit dem HI-Virus bzw. der mit dem Hepatitis-B-Virus und dem Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 ko-infizierten Patienten ist hier ausgeschlossen. Für diese Population liegen keine oder nur limitierte Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor (Janssen Cilag International NV, 2011). HIV/HCV-ko-infizierte Patienten, die mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin behandelt werden, haben generell eine geringere Heilungschance (SVR) im Vergleich zu HCV-mono-infizierten Patienten. Zusätzlich ist Risiko für Drug Rash/Überempfindlichkeitsreaktionen bei dieser Population generell erhöht. Laufende Studien zur Behandlung von chronischer HCV-

Infektion des Genotyps 1 bei gleichzeitig mit HIV infizierten Patienten mit Telaprevir in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt. Erste Daten liegen als Zwischenauswertung einer Phase IIa-Studie vor; diese zeigen, dass mit HIV ko-infizierte Patienten unter Telaprevir-Behandlung ein deutlich höheres frühes Ansprechen (RVR) aufweisen (70%) als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie (5%) (Sulkowski et al., 2011). Die Komplexität der Behandlung wird auch durch bestehende Wechselwirkungen bestimmt. Interaktionsstudien zwischen antiretroviraler Therapie und Telaprevir zeigten u.a. Wechselwirkungen mit Atazanavir/Ritonavir, Efavirenz und Tenofovir (Janssen Cilag International NV, 2011). Phase-III-Studien zu HIV/HCV-ko-infizierten Patienten sind in Planung, sowohl von Janssen Cilag als auch von unserem Entwicklungspartner Vertex. Ein europäisches Härtefallprogramm bei HIV/HCV-Ko-Infizierten wird als klinische Studie aufgelegt.

Weltweit beträgt der Anteil der ko-infizierten Patienten 7,2%, was sich auf die Ko-Infektion mit HIV (6,6%) bzw. HBV (0,8%) verteilt; vgl. Abbildung 3-G (Soriano et al., 2006). Für Deutschland scheint diese Zahl jedoch niedriger zu sein. In der Publikation von (Hüppe et al., 2008), die hier ebenfalls als beste Grundlage für eine Schätzung herangezogen werden kann, werden diese Anteile mit 4,7% für HIV und 1,5% für HBV angegeben, insgesamt also ca. 6,2%. Dies entspricht einer Anzahl von 11.176 Patienten in der Zielpopulation. Abzüglich dieser Patienten **beträgt die Größe der Zielpopulation dann 116.803 Patienten** (vgl. Abbildung 3-H).



Quelle: (Soriano et al., 2006)

Abbildung 3-G: Geschätzte weltweite Zahl an Patienten mit HCV-Infektion und Ko-Infektionen mit HBV und/oder HIV, Angaben in Millionen

Anteil erfolglos vorbehandelter Patienten (Schritt 6)

Es stellt sich zudem die Frage, wie groß die Zahl der erfolglos vorbehandelten Patienten ist und wie sich die unvorbehandelten Patienten auf die Pools der unvorbehandelt diagnostizierten Patienten und der unvorbehandelten unbekannteren Patienten verteilen.

Zunächst muss dazu bestimmt werden, wie viele Patienten überhaupt bekannt diagnostiziert sind. Dieser Zahl kann man sich über die in der Literatur berichteten Diagnosequoten annähern und diese auf die oben ermittelte Grundgesamtheit der Patienten beziehen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ca. 20-30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind, da diese bei ca. 70-80% der Infizierten ohne charakteristische klinische Symptomatik verläuft oder andere (z.B. soziale) Gründe bestehen, warum keine Diagnose und damit keine Behandlung erfolgt (Robert-Koch-Institut, 2009, Schreier et al., 2003). Die Mehrheit der Infektionen (ca. 75%) verläuft über viele Jahre oligosymptomatisch oder asymptomatisch (Robert-Koch-Institut, 2011), so dass hier davon ausgegangen wird, dass von den 180.251 prävalenten Patienten nur ca. 25% diagnostiziert sind. Dies entspricht einer Zahl von 45.063 Patienten, von denen 29% Ausschlussgründe gegen eine Therapie aufweisen (13.068 Patienten); d.h. 31.995 Patienten aus dem Pool der behandlungsfähigen Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1 wären nach dieser Rechnung hier relevant.

Man kann sich dieser Zahl auch von den in der Literatur berichteten absoluten Werten her nähern: Die Zahl der prävalent bekannten Patienten mit chronischer HCV-Infektion wird auf ca. 100.000 geschätzt (Cornberg et al., 2011). Bestätigt wird dies durch eine Kassendatenanalyse von Tomeczkowski et al. (Tomeczkowski et al., 2010a, Tomeczkowski et al., 2010b). Basierend auf einer (für die GKV-Bevölkerung) repräsentativen Stichprobe aus dem Jahre 2008 von 1.193.464 GKV-Versicherten wird festgestellt, dass in diesem Pool 2628 Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis-C-Infektion (alle Genotypen) zu finden sind. Hochgerechnet auf die gesamte GKV-Bevölkerung über 18 Jahre (58.428.052 Versicherte) sind dies 128.658 Patienten, darunter 88.774 chronische Patienten (Anteil 69% gemäß Tomeczkowski et al. (Tomeczkowski et al., 2010a, Tomeczkowski et al., 2010b)). Letztere stellen den Pool der bekannten prävalenten Patienten dar, d.h. Patienten die diagnostiziert, aber nicht behandelt sind, jedoch regelmäßig wegen dieser Diagnose den Arzt aufsuchen, sowie Patienten, die erfolglos vorbehandelt sind und wegen der Hepatitis C-Diagnose und des Wartens auf eine neue Behandlung regelmäßig den Arzt aufsuchen, und Patienten, die derzeit tatsächlich in Behandlung sind. Nicht erfasst sind hier Patienten aus dem Pool der bekannten naiven Patienten und der bekannten erfolglos vorbehandelten Patienten, die nicht regelmäßig wegen ihrer Hepatitis C in ärztlicher Behandlung sind und damit nicht in der Analyse der Sekundärdaten von Krankenkassen erfasst werden können. Die Zahl von ca. 100.000 oder mehr bekannt prävalenten Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion scheint durch diese Kassendatenanalyse bestätigt. Der Pool der bekannten prävalenten Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyps 1 ist damit mindestens 55.040 Patienten (angenommen 62% Anteil Genotyp 1 an den 88.774 Patienten mit chronischer HCV-Infektion). Davon weisen 29% Ausschlussgründe auf, d.h. in der prävalent diagnostizierten Population befinden sich mindestens 39.079 Patienten, die für eine Telaprevir-Behandlung in Frage kommen (vorbehandelte Patienten und therapienaive diagnostizierte Patienten). Die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich höher, da nicht alle bekannt diagnostizierten Patienten kontinuierlich den Arzt wegen dieser Diagnose aufsuchen. Somit ist der bekannte Pool von insgesamt 39.079 therapienaiven und vorbehandelten Patienten eher unterschätzt.

Die Leitlinien empfehlen ausdrücklich, bei Patienten, die mit Peginterferon alfa und Ribavirin vorbehandelt sind und für die eine Re-Therapie nicht dringlich ist bzw. die Erst-Behandlung nicht optimiert werden kann, neue Therapieoptionen abzuwarten bzw. einen erneuten Therapieversuch mit einem optimierten Therapieschema bei diesen Patienten zu unternehmen (Craxi, 2011, Sarrazin et al., 2010). Es ist also davon auszugehen, dass sich ein bekannt prävalenter Pool an erfolglos vorbehandelten Patienten gebildet hat.

Eine Möglichkeit die Zahl der vorbehandelten Patienten abzuschätzen bieten die zu Lasten der GKV verbrauchten DDDs der Standardtherapie wie sie im Arzneiverordnungs-Report berichtet werden. Betrachtet man die in den Arzneiverordnungs-Reports der Jahre 2005 bis 2010 verzeichneten zu Lasten der GKV abgerechneten DDDs an pegyliertem Interferon alfa 2a und alfa 2b (Zeller, 2006, Kern, 2006, Nink and Schröder, 2006, Zeller, 2007, Kern, 2007, Nink and Schröder, 2007, Zeller, 2008, Kern, 2008, Coca et al., 2008, Schwabe, 2009, Coca and Nink, 2009, Zeller, 2010, Kern, 2010, Coca and Nink, 2010, Schwabe, 2011, Kern, 2011, Coca and Nink, 2011) und schätzt daraus Patientenzahlen, so ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 3-K):

Tabelle 3-K: DDDs und geschätzte Patientenzahlen für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf

	2009		2008		2007		2006		2005		2004		Vorbereitete DDD
	DDD	Patienten n	DDD	Patienten n	DDD	Patienten n	DDD	Patienten n	DDD	Patienten n	DDD	Patienten n	
COPEGUS®	1.454.100	4328	1.338.000	3982	1.138.066	3387	1.100.000	3274	1.219.400	3629	924.100	2750	
REBETOL®	577.557	1719		0	609.919	1825	700.000	2083	797.400	2373	820.000	2440	
PEGASYS®	1.567.400	4717	1.515.700	4561	1.370.608	4125	1.500.000	4514	1.623.000	4884	1.313.300	3952	
PEGINTRON®	690.005	1960	720.446	2047	753.600	2141	900.000	2557	1.592.300	4524	1.576.900	4480	
Patienten G1 – real		6580		6512		6174		6968		9271		8309	27.212
Patienten G1 – max		8279		8194		7769		8768		11665		10.456	34.242
Patienten G1 – min		5121		5068		4806		5423		7216		6467	21.180

Quelle: (Zeller, 2006, Kern, 2006, Nink and Schröder, 2006, Zeller, 2007, Kern, 2007, Nink and Schröder, 2007, Zeller, 2008, Kern, 2008, Coca et al., 2008, Schwabe, 2009, Coca and Nink, 2009, Zeller, 2010, Kern, 2010, Coca and Nink, 2010, Schwabe, 2011, Kern, 2011, Coca and Nink, 2011)

Basis für die Berechnung sind die DDDs von PEGASYS® und PEGINTRON® (COPEGUS® und REBETOL® werden nur nachrichtlich mitgeführt). Daraus wird zunächst errechnet, wie viele Patienten über 48 Wochen mit den angegebenen DDDs behandelt werden können. Unter Zugrundelegung eines Anteils von 62% von Patienten mit Genotyp 1 (Hüppe et al., 2008) und verschiedener Therapiedauern werden dann eine maximale Patientenzahl (alle Patienten mit 24 Wochen Therapiedauer), eine minimale Patientenzahl (Genotyp 1 immer 48 Wochen, sonst 24 Wochen) und eine realistische Patientenzahl (Genotyp 1: durchschnittlich ca. 32 Wochen, sonst 24 Wochen) ermittelt.

Unterstellt man unter in Betrachtziehung einer Re-Therapie eine Versagensquote von 46% des Therapiestandards und ergänzt noch erfolglos vorbehandelte Patienten aus dem Jahr 2010, ergibt sich ein Pool von erfolglos vorbehandelten Patienten zwischen 21.180 und 34.242

Patienten, realistischerweise 27.212 Patienten. Die Berechnung stellt selbstverständlich nur eine Schätzung dar. Ausgeblendet sind hier andere, aber weniger bedeutende Einsatzmöglichkeiten von pegyliertem Interferon (Hepatitis B). Zudem werden nur einige Jahre der Behandlung mit pegyliertem Interferon zugrunde gelegt und die Anzahl der Re-Therapien nicht korrekt berücksichtigt.

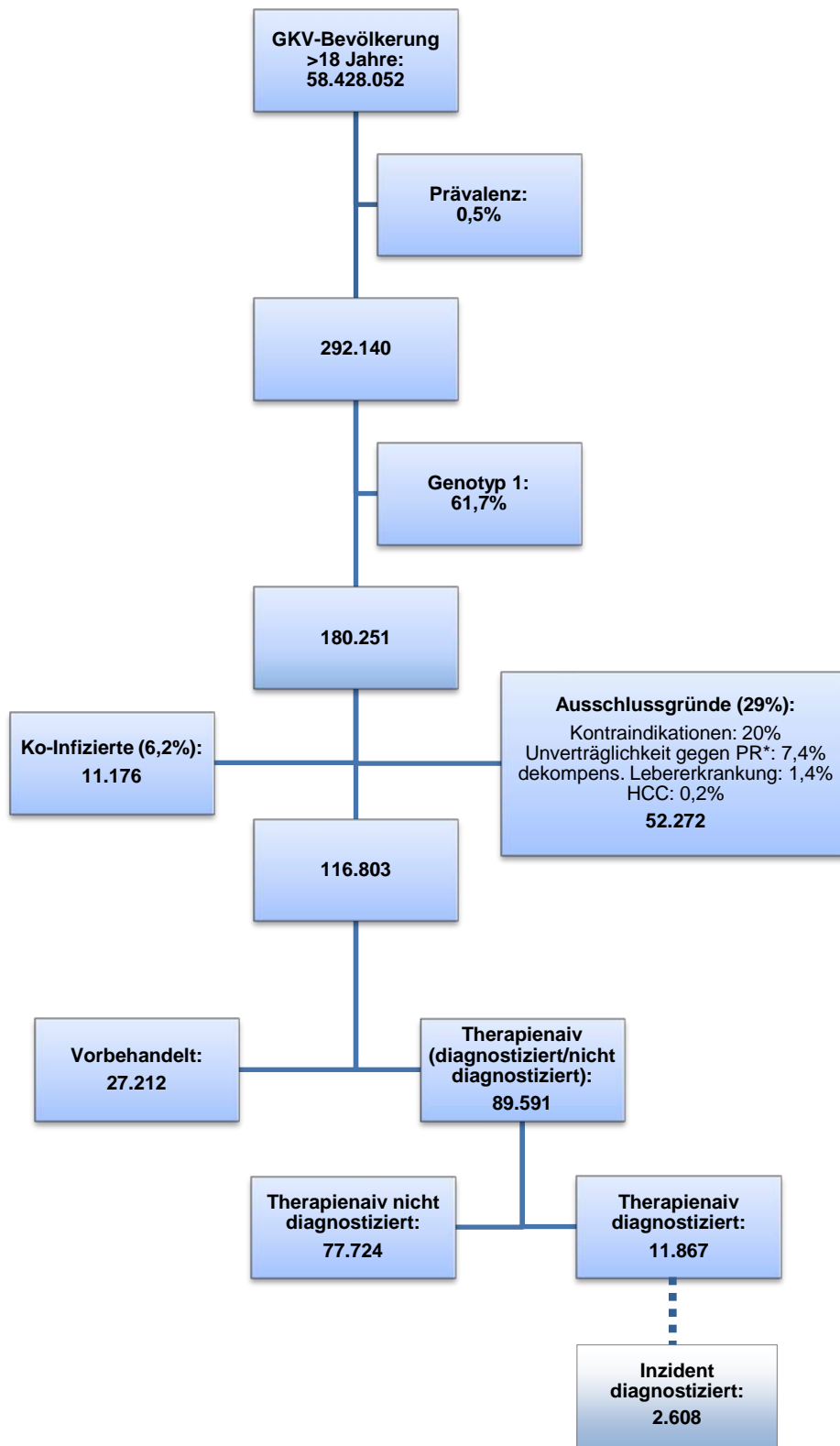
Die Population therapienaiver (diagnostizierter/nicht diagnostizierter) Patienten umfasst 89.591 Patienten (Zielpopulation von 116.803 Patienten abzüglich 27.212 vorbehandelter Patienten).

Die Anzahl von 11.867 therapienaiven diagnostizierten Patienten berechnet sich aus der prävalent diagnostizierten Population (vorbehandelt und therapienaiv diagnostiziert) von 39.079 Patienten abzüglich der 27.212 vorbehandelten Patienten. Somit verbleiben 77.724 therapienaive nicht diagnostizierte Patienten (89.591 therapienaive diagnostizierte/nicht diagnostizierte Patienten abzüglich 11.867 therapienaiver diagnostizierter Patienten).

Neu diagnostizierte („inzidente“) Patienten mit Behandlungsbedarf

Mangels genauerer Angaben zur Inzidenz wurden die aktuellen Meldezahlen neu diagnostizierter Fälle des RKI herangezogen, um die Inzidenz der Infektionen mit dem HCV Genotyp 1 zu bestimmen. Aus diesen Meldezahlen gehen 5.283 Fälle im Jahr 2010 hervor, vgl. Tabelle 3-I (Robert-Koch-Institut, 2011). Es wurde angenommen, dass der Anteil von Infektionen mit dem Genotyp 1 der Prävalenzrate innerhalb der durchseuchten Population entspricht (61,7%). Dies würde 3.260 Patienten in der zu betrachtenden Population der erwachsenen deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2010 entsprechen. Diese Patienten sind in jedem Fall als therapienaiv zu betrachten. Weiterhin sind auch für diese Patienten Kontraindikationen (bei ca. 20% der Patienten) zu beachten (Hüppe et al., 2008, Mariano et al., 2009), so dass insgesamt von 2.608 inzidenten diagnostizierten Fällen innerhalb der Gruppe der insgesamt prävalenten Patienten auszugehen ist, für die eine Behandlung mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder 2b und Ribavirin in Frage kommt.

Eine genaue Schätzung und weitere Eingrenzung der Patientenzahl mit Behandlungsbedarf ist nicht möglich, da sich nicht für alle prävalenten Patienten eine zwingende Behandlungsindikation ergibt. Daher wird in Tabelle 3-1 von der Gesamtheit der prävalenten Patienten in der Zielpopulation abzüglich derer, die für eine (erneute) Behandlung aus oben genannten Gründen nicht in Frage kommen, ausgegangen.



*PR: Therapie mit Peginterferon alfa / Ribavirin

Abbildung 3-H: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyp 1

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV (inklusive nicht-diagnostizierte)	Anzahl der Patienten in der GKV (nur tatsächlich diagnostiziert)
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin	Zielpopulation gesamt (exklusive Ko-Infizierte)	Erheblich	116.803	39.079
	Therapienaive Patienten	Erheblich	89.591	11.867
	Vorbehandelte Patienten	Erheblich	27.212	27.212
	Prior Relapser	Erheblich	10.314	10.314
	Prior Non-Responder	Erheblich	16.898	16.898
	Prior Teil-Responder	Erheblich	8.449	8.449
	Prior Null-Responder	Erheblich	8.449	8.449
	Ko-infizierte Patienten	Kein Zusatznutzen nachgewiesen	11.176	11.176

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der therapienaiven sowie der erfolglos vorbehandelten Patienten ergibt sich aus den Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl erfolglos vorbehandelter Patienten, die für eine erneute Therapie in Frage kommen (s. Abschnitt 3.2.3, Abbildung 3-H).

Die Anzahl von Patienten, die für die Untergruppen der erfolglos vorbehandelten Patienten zu erwarten sind, ergibt sich aus den Kontrollarmen der RCTs (pegyliertes Interferon alfa und

Ribavirin) mit therapienaiven Patienten, die in Modul 4 berücksichtigt wurden: Sie entsprechen den Anteilen der Patienten mit Relapse (16,5%) oder Non-Response (27,0%), wobei letztere aus den Angaben in den Studien zu Therapieabbrüchen wegen der virologischen Stoppregeln ermittelt wurden (vgl. Tabelle 3-L). Diese Anteile stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten von durchschnittlich ca. 18% Relapsen und ca. 27% Non-Respondern überein (Berg et al., 2009, Hartwell et al., 2011, Liu et al., 2008, Manesis et al., 2009, Mangia et al., 2008, Yu et al., 2008). Die in Tabelle 3-2 genannten Anzahlen der vorbehandelten Patienten berechnen sich nach dem Verhältnis der Patientengruppen der vorherigen Relapser und der vorherigen Non-Responder zueinander als Gesamtheit der vorbehandelten Patienten; demnach bestehen diese zu 37,9% aus vorherigen Relapsen (96 von 253 Patienten) und zu 62,1% aus vorherigen Non-Respondern (157 von 253 Patienten).

Tabelle 3-L: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit Relaps und Non-Response unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten RCTs, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Bezeichnung der Studie	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT)	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Relaps	Anteil Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Relaps	Anzahl Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Non-Response	Anteil Patienten in Kontrollgruppe (ZVT) mit Non-Response
VX05-950-104	75	8	10,7%	20	26,7%
VX05-950-104EU	82	10	12,2%	16	19,5%
VX07-950-108	361	64	17,7%	118	32,7%
G060-A6	63	14	22,2%	3	4,8%
Summe (gepoolte Ergebnisse)	581	96	16,5%	157	27,0%

Der Anteil der Null- und der Teil-Responder innerhalb der Patientengruppe der Non-Responder lässt sich nicht weiter quantifizieren, da in den Studienberichten hierzu keine Differenzierung vorgenommen wurde und auch in der Literatur keine Anhaltspunkte für die Verteilung zu finden waren. Für die weiteren Berechnungen wurde daher eine jeweils hälftige Verteilung dieser Patientengruppen innerhalb der Non-Responder angenommen.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Definition der HCV-Infektion wurde auf allgemein anerkannte Quellen zugegriffen wie die internetbasiert verfügbaren Informationen der WHO (www.who.int) und

Leitlinienportale (www.awmf.org, www.g-i-n.net, www.guideline.gov). Angaben zur Epidemiologie der Infektion mit HCV wurden hauptsächlich im Internetauftritt des Robert Koch-Instituts (www.rki.de) durch Recherche nach den Schlagworten „Hepatitis C“ gefunden. Zusätzlich wurde dort nach weiteren verfügbaren Inhalten zu diesem Thema gezielt gesucht. Die S3-Leitlinie wurde als systematisch aufbereitete Referenz für Angaben zur Erkrankung und Epidemiologie sowie Fragen der Therapie verwendet.

In der internetbasierten Literaturdatenbank Pubmed (www.pubmed.gov) sowie durch Handsuche der Referenzlisten der S3-Leitlinie sowie weiteren Literaturstellen wurden weitere Literaturrecherchen durchgeführt zu Fragen der natürlichen Entwicklung und Begleitumständen der Infektion sowie zu epidemiologischen Kennzahlen.

Die Datengrundlage für die Mitgliederzahlen der GKV-Versicherten ist die veröffentlichte Statistik KM6 (2010) des Bundesministeriums für Gesundheit.

Für die Ermittlung der Anteile der Patienten mit Therapieabbruch unter der Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bzw. der Vergleichstherapie wurden die für Modul 4 berücksichtigten Studienberichte der RCTs herangezogen. Die Identifizierung erfolgte über die Studien des pharmazeutischen Unternehmers unter Anwendung der in Modul 4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In Studienregistern sind keine zusätzlichen Studien identifiziert worden, eine bibliographische Literaturrecherche nach Studien mit Telaprevir wurde nicht durchgeführt. Weitere Literaturrecherchen ergänzen die entsprechenden Angaben (s.o.).

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. AWAD, T., THORLUND, K., HAUSER, G., STIMAC, D., MABROUK, M. & GLUUD, C. 2010. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology*, 51, 1176-84.
2. BACKUS, L. I., BOOTHROYD, D. B., PHILLIPS, B. R., BELPERIO, P., HALLORAN, J. & MOLE, L. A. 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9, 509-516 e1.
3. BERG, T., HOPF, U., STARK, K., BAUMGARTEN, R., LOBECK, H. & SCHREIER, E. 1997. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol*, 26, 484-91.
4. BERG, T., WEICH, V., TEUBER, G., KLINKER, H., MOLLER, B., RASENACK, J., HINRICHSEN, H., GERLACH, T., SPENGLER, U., BUGGISCH, P., BALK, H., ZANKEL, M., NEUMANN, K., SARRAZIN, C. & ZEUZEM, S. 2009. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology*, 50, 369-77.
5. BRUNO, S., STROFFOLINI, T., COLOMBO, M., BOLLANI, S., BENVEGNI, L., MAZZELLA, G., ASCIONE, A., SANTANTONIO, T., PICCININO, F., ANDREONE, P., MANGIA, A., GAETA, G. B., PERSICO, M., FAGIUOLI, S. & ALMASIO, P. L.

2007. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology*, 45, 579-87.
6. BRUNO, S., ZUIN, M., CROSIGNANI, A., ROSSI, S., ZADRA, F., ROFFI, L., BORZIO, M., REDAELLI, A., CHIESA, A., SILINI, E. M., ALMASIO, P. L. & MAISONNEUVE, P. 2009. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*, 104, 1147-58.
 7. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT. 2010. Mitgliederstatistik KM6. Available: www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/excel.../2010-07-01-KM6-xls.xls.
 8. CACOUB, P., BOURLIÈRE, M., LÜBBE, J., DUPIN, N., BUGGISCH, P., DUSHEIKO, G., HÉZODE, C., PICARD, O., PUJOL, R., SEGAERT, S., THIO, B. & ROUJEAU, J.-C. 2011. Dermatological side effects of hepatitis c and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*.
 9. CHOO, Q. L., KUO, G., WEINER, A. J., OVERBY, L. R., BRADELY, D. W. & HOUGHTON, M. 1989. Isolation of a eDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, 244, 359-362.
 10. COCA, V. & NINK, K. 2009. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2008*. Heidelberg: Springer.
 11. COCA, V. & NINK, K. 2010. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer.
 12. COCA, V. & NINK, K. 2011. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2010*. Heidelberg: Springer.
 13. COCA, V., NINK, K. & SCHRÖDER, H. 2008. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2007*. Heidelberg: Springer.
 14. CORNBERG, M., RAZAVI, H. A., ALBERTI, A., BERNASCONI, E., BUTI, M., COOPER, C., DALGARD, O., DILLION, J. F., FLISIAK, R., FORNS, X., FRANKOVA, S., GOLDIS, A., GOULIS, I., HALOTA, W., HUNYADY, B., LAGGING, M., LARGEN, A., MAKARA, M., MANOLAKOPOULOS, S., MARCELLIN, P., MARINHO, R. T., POL, S., POYNARD, T., PUOTI, M., SAGALOVA, O., SIBBEL, S., SIMON, K., WALLACE, C., YOUNG, K., YURDAYDIN, C., ZUCKERMAN, E., NEGRO, F. & ZEUZEM, S. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*, 31 Suppl 2, 30-60.
 15. COVERDALE, S. A., KHAN, M. H., BYTH, K., LIN, R., WELTMAN, M., GEORGE, J., SAMARASINGHE, D., LIDDLE, C., KENCH, J. G., CREWE, E. & FARRELL, G. C. 2004. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 99, 636-44.
 16. CRAXI, A. 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 245-64.
 17. DESMOND, C. P., ROBERTS, S. K., DUDLEY, F., MITCHELL, J., DAY, C., NGUYEN, S. & PIANKO, S. 2006. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat*, 13, 311-5.
 18. DEUFFIC, S., BUFFAT, L., POYNARD, T. & VALLERON, A. J. 1999. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology*, 29, 1596-601.
 19. DI BISCEGLIE, A. M. 2000. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*, 31, 1014-8.

20. ERHARDT, A., ZHU, E., BLONDIN, D., KUBITZ, R., KNOEFEL, W. T., MODDER, U. & HAUSSINGER, D. 2011. Zunahme und verbessertes Überleben des hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 1988 - 2007: Daten einer deutschen Universitätsklinik. *Z Gastroenterol*, 49, 720-7.
21. ESTEBAN, J. I., SAULEDA, S. & QUER, J. 2008. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology* 48, 148-162.
22. EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. 2010. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Available: <http://www.eski.hu/new3/konyvtar/bookshop/Hepatitis%20B%20and%20C%20in%20the%20EU%20neighbourhood.pdf>.
23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2011. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Draft. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
24. FATTOVICH, G., GIUSTINA, G., DEGOS, F., TREMOLADA, F., DIODATI, G., ALMASIO, P., NEVENS, F., SOLINAS, A., MURA, D., BROUWER, J. T., THOMAS, H., NJAPOUM, C., CASARIN, C., BONETTI, P., FUSCHI, P., BASHO, J., TOCCO, A., BHALLA, A., GALASSINI, R., NOVENTA, F., SCHALM, S. W. & REALDI, G. 1997. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 112, 463-72.
25. FATTOVICH, G., STROFFOLINI, T., ZAGNI, I. & DONATO, F. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127, S35-50.
26. FRIED, M. W., HADZIYANNIS, S. J., SHIFFMAN, M. L., MESSINGER, D. & ZEUZEM, S. 2011. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55, 69-75.
27. FRIED, M. W., SHIFFMAN, M. L., REDDY, K. R., SMITH, C., MARINOS, G., GONÇALES, F. L., HÄUSSINGER, D., DIAGO, M., CAROSI, G., DHUMEAUX, D., CRAXI, A., LIN, A., HOFFMAN, J. & YU, J. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 347, 975-82.
28. HADZIYANNIS, S. J., SETTE, H., MORGAN, T. R., BALAN, V., DIAGO, M., MARCELLIN, P., RAMADORI, G., BODENHEIMER, H., BERNSTEIN, D., RIZZETTO, M., ZEUZEM, S., POCKROS, P. J., LIN, A., ACKRILL, A. M. & PEGASYS INTERNATIONAL STUDY GROUP 2004. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 140, 346-55.
29. HARTWELL, D., JONES, J., BAXTER, L. & SHEPHERD, J. 2011. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 15, i-xii, 1-210.
30. HÜPPE, D., ZEHNTER, E., MAUSS, S., BOKER, K., LUTZ, T., RACKY, S., SCHMIDT, W., ULLRICH, J., SBRIJER, I., HEYNE, R., SCHOBER, A., JOHN, C., HEY, K. H., BOKEMEYER, B., KALLINOWSKI, B., MOLLER, B., PAPE, S., GUTMANN, M., ALSHUTH, U. & NIEDERAU, C. 2008. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*, 46, 34-44.

31. JACOBSON, I. M., GONZALEZ, S. A., AHMED, F., LEBOVICS, E., MIN, A. D., BODENHEIMER, H. C., ESPOSITO, S. P., BROWN, R. S., BRÄU, N., KLION, F. M., TOBIAS, H., BINI, E. J., BRODSKY, N., CERULLI, M. A., AYTAMAN, A., GARDNER, P. W., GEDERS, J. M., SPIVACK, J. E., RAHMIN, M. G., BERMAN, D. H., EHRLICH, J., RUSSO, M. W., CHAIT, M., ROVNER, D. & EDLIN, B. R. 2005. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 100, 2453-62.
32. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.
33. JENSEN, D. M., MARCELLIN, P., FREILICH, B., ANDREONE, P., DI BISCEGLIE, A., BRANDAO-MELLO, C. E., REDDY, K. R., CRAXI, A., MARTIN, A. O., TEUBER, G., MESSINGER, D., THOMMES, J. A. & TIETZ, A. 2009. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 150, 528-540.
34. KERN, W. V. 2006. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2005*. Heidelberg: Springer.
35. KERN, W. V. 2007. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2006*. Heidelberg: Springer.
36. KERN, W. V. 2008. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2007*. Heidelberg: Springer.
37. KERN, W. V. 2010. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer.
38. KERN, W. V. 2011. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2010*. Heidelberg: Springer.
39. LINDSAY, K. L., MORISHIMA, C., WRIGHT, E. C., DIENSTAG, J. L., SHIFFMAN, M. L., EVERSON, G. T., LOK, A. S., BONKOVSKY, H. L., LEE, W. M., MORGAN, T. R., GHANY, M. G. & HALT-C TRIAL 2008. Blunted cytopenias and weight loss: new correlates of virologic null response to re-treatment of chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 234-41.
40. LIU, C. H., LIU, C. J., LIN, C. L., LIANG, C. C., HSU, S. J., YANG, S. S., HSU, C. S., TSENG, T. C., WANG, C. C., LAI, M. Y., CHEN, J. H., CHEN, P. J., CHEN, D. S. & KAO, J. H. 2008. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, 47, 1260-9.
41. MANESIS, E. K., PAPTAEODORIDIS, G. V., TOULOUMI, G., KARAFOLIDOU, A., KETIKOGLU, J., KITAS, G. E., ANTONIOU, A., KANATAKIS, S., KOUTSOUNAS, S. J. & VAFIADIS, I. 2009. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 29, 1121-30.
42. MANGIA, A., MINERVA, N., BACCA, D., COZZOLONGO, R., RICCI, G. L., CARRETTA, V., VINELLI, F., SCOTTO, G., MONTALTO, G., ROMANO, M., CRISTOFARO, G., MOTTOLA, L., SPIRITO, F. & ANDRIULLI, A. 2008. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology*, 47, 43-50.
43. MANNES, M., WEDEMEYER, H. & WIEGAND, J. H. 2009. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*, Bremen, UNI-MED Verlag.
44. MANNES, M. P., MCHUTCHISON, J. G., GORDON, S. C., RUSTGI, V. K., SHIFFMAN, M., REINDOLLAR, R., GOODMAN, Z. D., KOURY, K., LING, M. &

- ALBRECHT, J. K. 2001. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*, 358, 958-65.
45. MARIANO, A., CASERTA, C., PENDINO, G. M., VACALEBRE, C., SURACE, P., FIORILLO, M. T., POLITO, I., SURACE, M., ALICANTE, S., AMANTE, A., FOTI, G., MARRA, M., GUTAMO, G., AMATO, F., MESSINEO, A. & MELE, A. 2009. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection: effectiveness at general population level in a highly endemic area. *Dig Liver Dis*, 41, 509-15.
46. MAYLIN, S., MARTINOT-PEIGNOUX, M., RIPAUT, M. P., MOUCARI, R., CARDOSO, A. C., BOYER, N., GIUILY, N., CASTELNAU, C., POUTEAU, M., ASSELAH, T., NICOLAS-CHANOINE, M. H. & MARCELLIN, P. 2009. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int*, 29, 511-7.
47. MOSLEY, J. W., OPERSKALSKI, E. A., TOBLER, L. H., ANDREWS, W. W., PHELPS, B., DOCKTER, J., GIACHETTI, C. & BUSCH, M. P. 2005. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 42, 86-92.
48. N.N. 2011. *Hepatitis C* [Online]. Available: <http://www.hepatitis.de/HepatitisCQqid-205-226.html> [Accessed 13.07. 2011].
49. NELSON, D. G., DAVIS, G. L., JACOBSON, I. R. A., EVERSON, G. T., FRIED, M. W., HARRISON, S. A., HASSANEIN, T., JENSEN, D. M., LINDSAY, K. L., TERRAULT, N. & ZEIN, N. 2009. Hepatitis C Virus: A Critical Appraisal of Approaches to Therapy. *Clinical Gastroenterology and hepatology*, 7, 397-414.
50. NG, V. & SAAB, S. 2011. Effects of a Sustained Viral Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*.
51. NINK, K. & SCHRÖDER, H. 2006. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2005*. Heidelberg: Springer.
52. NINK, K. & SCHRÖDER, H. 2007. Ergänzende statistische Übersicht. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2006*. Heidelberg: Springer.
53. OFFERGELD, R., RITTER, S., QUABECK, L. & HAMOUDA, O. 2010. Infektionsepidemiologische Daten von Blutspendern in Deutschland 2007. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53, 1188-96.
54. PALITZSCH, K. D., HOTTENTRÄGER, B., SCHLOTTMANN, K., FRICK, E., HOLSTEGE, A., SCHÖLMERICH, J. & JILG, W. 1999. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11, 1215-20.
55. PEARLMAN, B. L. & TRAUB, N. 2011. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clinical Infectious Diseases*, 52, 889-900.
56. POYNARD, T., COLOMBO, M., BRUIX, J., SCHIFF, E., TERG, R., FLAMM, S., MORENO-OTERO, R., CARRILHO, F., SCHMIDT, W., BERG, T., MCGARRITY, T., HEATHCOTE, E. J., GONÇALES, F., DIAGO, M., CRAXI, A., SILVA, M., BEDOSSA, P., MUKHOPADHYAY, P., GRIFFEL, L., BURROUGHS, M., BRASS, C., ALBRECHT, J. & EPIC STUDY GROUP 2009. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*, 136, 1618-28.
57. POYNARD, T., RATZIU, V., CHARLOTTE, F., GOODMAN, Z., MCHUTCHISON, J. & ALBRECHT, J. 2001. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*, 34, 730-9.

58. ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2001. Epidemiologisches Bulletin Nr. 18. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten Erläuterungen zum Meldesystem gemäß IfSG, zur Bearbeitung der Meldedaten im RKI und zur künftigen Publikation aktueller Daten. Available:
http://www.rki.de/cln_178/nn_205772/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid__bull__node.html?__nnn=true.
59. ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2007. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis B, C und D im Jahr 2006., 49. Available:
http://www.rki.de/cln_178/nn_205772/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid__bull__node.html?__nnn=true.
60. ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2009. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. Available:
http://www.rki.de/cln_178/nn_205772/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid__bull__node.html?__nnn=true.
61. ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2010. Epidemiologisches Bulletin Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. Available:
http://www.rki.de/cln_178/nn_205772/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid__bull__node.html?__nnn=true.
62. ROBERT-KOCH-INSTITUT. 2011. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. Available:
http://www.rki.de/cln_178/nn_205772/DE/Content/Infekt/EpidBull/epid__bull__node.html?__nnn=true.
63. ROCHE PHARMA AG 2011a. Fachinformation. Copegus® 200/400 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
64. ROCHE PHARMA AG 2011b. Fachinformation. Pegasys® 135/180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
65. ROSS, R. S., VIAZOV, S., RENZING-KOHLER, K. & ROGGENDORF, M. 2000. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol*, 60, 122-5.
66. SANGIOVANNI, A., PRATI, G. M., FASANI, P., RONCHI, G., ROMEO, R., MANINI, M., DEL NINNO, E., MORABITO, A. & COLOMBO, M. 2006. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 43, 1303-10.
67. SANTANTONIO, T., MEDDA, E., FERRARI, C., FABRIS, P., CARITI, G., MASSARI, M., BABUDIERI, S., TOTI, M., FRANCAVILLA, R., ANCARANI, F., ANTONUCCI, G., SCOTTO, G., DI MARCO, V., PASTORE, G. & STROFFOLINI, T. 2006. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis*, 43, 1154-9.
68. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANN, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M. M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie

- der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
69. SCHLOSSER, B., DOMKE, D., MÖCKEL, M., BIERMER, M., FÜLÖP, B., HAAS, N. P., BAIL, H., MÜLLER, C., TAUBER, R. & BERG, T. 2009a. A prospective survey including 17,184 patients from a German metropolitan area reveals a high prevalence of chronic hepatitis C virus infection. Abstract-Nr. 781 präsentiert auf dem American Association for the study of liver diseases (AASLD) Liver Meeting in Boston. *Hepatology*, 50, 670A.
70. SCHLOSSER, B., DOMKE, D., MOECKEL, M., BIERMER, M., FUELOEP, B., WIEDENMANN, B., HAAS, N., BAIL, H., MUELLER, C., TAUBER, R. & BERG, T. 2009b. High prevalence of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in a German metropolitan area: A prospective screening analysing 7683 patients. Posterpräsentation Nr. 415. Abstracts of the International Liver Congress TM 2009. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Kopenhagen. *Journal of hepatology*, 50, S156-S157.
71. SCHREIER, E. & HÖHNE, M. 2001. Hepatitis C. *Epidemiology and Prevention. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*, 44, 554-561.
72. SCHREIER, E., RADUN, D., NEUHAUSER, H. & STARK, K. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. In: RKI & STATISTISCHESBUNDESAMT (eds.) *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.
73. SCHRÖTER, M., ZÖLLNER, B., SCHÄFER, P., REIMER, A., MÜLLER, M., LAUFS, R. & FEUCHT, H. H. 2002. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol*, 40, 1866-8.
74. SCHWABE, U. 2009. Spezialpräparate. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2008*. Heidelberg: Springer.
75. SCHWABE, U. 2011. Spezialpräparate. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2010*. Heidelberg: Springer.
76. SHERMAN, M., YOSHIDA, E. M., DESCHENES, M., KRAJDEN, M., BAIN, V. G., PELTEKIAN, K., ANDERSON, F., KAITA, K., SIMONYI, S., BALSHAW, R., LEE, S. S. & THE CANADIAN PEGASYS STUDY GROUP 2006. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut*, 55, 1631-1638.
77. SHIFFMAN, M. 2006. Chronic Hepatitis C: Treatment of Pegylated Interferon/Ribavirin Nonresponders. *Current Gastroenterology Reports*, 8, 46-52.
78. SIEBERT, U. & SROCZYNSKI, G. 2003. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci*, 1, Doc07.
79. SINGAL, A. G., VOLK, M. L., JENSEN, D., DI BISCEGLIE, A. M. & SCHOENFELD, P. S. 2010. A Sustained Viral Response Is Associated With Reduced Liver-Related Morbidity and Mortality in Patients With Hepatitis C Virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 280-288.
80. SINGAL, A. K., JAMPANA, S. C. & ANAND, B. S. 2011. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci*, 56, 2221-6.
81. SORIANO, V., BARREIRO, P. & NUNEZ, M. 2006. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*, 57, 815-8.

82. SP EUROPE 2010a. Fachinformation. PegIntron® vorgefüllter Injektor, 50/80/100/120/150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Brüssel/Belgien: SP Europe.
83. SP EUROPE 2010b. Fachinformation. REBETOL® 200 mg Hartkapseln. Brüssel/Belgien: SP Europe.
84. STATISTISCHES BUNDESAMT. 2011. *Gesundheit. Todesursachen in Deutschland 2009. Fachserie 12, Reihe 4, Statistisches Bundesamt Wiesbaden*. [Online]. Available: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13479&p_sprache=d [Accessed 06.07.2011].
85. SULKOWSKI, M. S., REDDY, R., AFDHAL, N. H., DIBISCEGLIE, A. M., ZEUZEM, S., POORDAD, F., BENGTSSON, L., WRIGHT, C. I., KAUFFMAN, R. S. & ADDA, N. 2011. Anemia had No Effect on Efficacy Outcomes in Treatment-naïve Patients Who Received Telaprevir-based Regimen in the ADVANCE and ILLUMINATE Phase. Poster 477, 46th Meeting of the European Association of the Study of the Liver (The International Liver Congress™), Berlin. *J Hepatol*, 54, S195.
86. TEOH, N. C. & FARRELL, G. C. 2004. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J*, 34, 324-37.
87. THEIN, H. H., YI, Q., DORE, G. J. & KRAHN, M. D. 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 48, 418-31.
88. THIERFELDER, W., HELLENBRAND, W., MEISEL, H., SCHREIER, E. & DORTSCHY, R. 2001. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol*, 17, 429-35.
89. TIBOTEC BVBA 2010. Module 2.5 Clinical Overview.
90. TOMCZKOWSKI, J., SCHREDER, H., GUTHOFF-HAGEN, S., SLAWIK, L. & FLEISCHMANN, J. 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. *Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague*.
91. TOMCZKOWSKI, J., SCHREDER, H., GUTHOFF-HAGEN, S., SLAWIK, L. & FLEISCHMANN, J. 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th annual european congress. *Value in Health*, 13, A440.
92. TUMORREGISTER_MÜNCHEN. 2011. *Jahresbericht. Tumorspezifische Auswertungen. Überleben C15-C26: GI-Tumoren* [Online]. Available: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C1526G.pdf [Accessed 30.06.2011].
93. VELDT, B. J., HEATHCOTE, E. J., WEDEMEYER, H., REICHEN, J., HOFMANN, W. P., ZEUZEM, S., MANN, M. P., HANSEN, B. E., SCHALM, S. W. & JANSSEN, H. L. 2007. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*, 147, 677-84.
94. WIESE, M., GRUNGREIFF, K., GUTHOFF, W., LAFRENZ, M., OESSEN, U. & PORST, H. 2005. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *J Hepatol*, 43, 590-8.
95. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2002. *Hepatitis C* [Online]. Available: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html> [Accessed 01.07.2011].

96. YENICE, N., MEHTAP, O., GUMRAH, M. & ARICAN, N. 2006. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol*, 17, 94-8.
97. YOSHIDA, H., SHIRATORI, Y., MORIYAMA, M., ARAKAWA, Y., IDE, T., SATA, M., INOUE, O., YANO, M., TANAKA, M., FUJIYAMA, S., NISHIGUCHI, S., KUROKI, T., IMAZEKI, F., YOKOSUKA, O., KINOYAMA, S., YAMADA, G. & OMATA, M. 1999. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*, 131, 174-81.
98. YU, M. L., DAI, C. Y., HUANG, J. F., CHIU, C. F., YANG, Y. H., HOU, N. J., LEE, L. P., HSIEH, M. Y., LIN, Z. Y., CHEN, S. C., WANG, L. Y., CHANG, W. Y. & CHUANG, W. L. 2008. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology*, 47, 1884-93.
99. ZELLER, J. 2006. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2005*. Heidelberg: Springer.
100. ZELLER, J. 2007. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2006*. Heidelberg: Springer.
101. ZELLER, J. 2008. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2007*. Heidelberg: Springer.
102. ZELLER, J. 2010. Immuntherapeutika und Zytostatika. In: SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (eds.) *Arzneiverordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer.
103. ZEUZEM, S., ANDREONE, P., POL, S., LAWITZ, E., DIAGO, M., ROBERTS, S., FOCACCIA, R., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., HORBAN, A., FERENCI, P., NEVENS, F., MÜLLHAUPT, B., POCKROS, P., TERG, R., SHOVAL, D., VAN HOEK, B., WEILAND, O., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOOGAERTS, G., POLO, R., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*, 364, 2417-2428.
104. ZEUZEM, S., DIAGO, M., GANE, E., REDDY, K. R., POCKROS, P., PRATI, D., SHIFFMAN, M., FARCI, P., GITLIN, N., O'BRIEN, C. B., LAMOUR, F. & LARDELLI, P. 2004. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*, 127, 1724-32.
105. ZEUZEM, S., SULKOWSKI, M. S., ZOULIM, F., SHERMAN, K. E., ALBERTI, A., WEI, L. J., VAN BAELEN, B., SULLIVAN, J., KIEFFER, T. L., DE MEYER, S., PICCHIO, G., TOMAKA, F., GRAHAM, C. S. & MCHUTCHISON, J. G. 2010. Long-term Follow-up of Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin: Interim Analysis of the EXTEND Study. Abstract 227, 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010), Boston. *Hepatology*, 52, 436A.
106. ZHAO, S., LIU, E., CHEN, P., CHENG, D., LU, S., YU, Q., WANG, Y., WEI, K. & YANG, P. 2010. A comparison of peginterferon alpha-2a and alpha-2b for treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus: A meta-analysis of randomized trials. *Clin Ther*, 32, 1565-77.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Gesamte Zielpopulation	12 W. Telaprevir & 24 Wochen PEG-INF + RBV (50,5%);	1	168 Tage 50,5%
		12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (49,5%)		336 Tage 49,5%
	Therapienaive Patienten	12 W. Telaprevir & 24 Wochen PEG-INF + RBV (58,8%); 12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (41,2%)	1	168 Tage (58,8%); 336 Tage (41,2%)
	Vorbehandelte Patienten	12 W. Telaprevir & 24 Wochen PEG-INF + RBV (23,3%) ; 12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV(76,7%)	1	168 Tage (23,3%); 336 Tage (76,7%)
	Relapser	12 W. Telaprevir & 24 Wochen PEG-INF + RBV (61,5%); 12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (38,5%)	1	168 Tage (61,5%); 336 Tage (38,5%)
	Non-Responder	12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	336 Tage (100%)
	Teil-Responder	12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	336 Tage (100%)
	Null-Responder	12 W. Telaprevir & 48 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	336 Tage (100%)
Peginterferon alfa, Ribavirin (Vergleichstherapie)	Zielpopulation	24 Wochen PEG-INF + RBV (7,7%);	1	168 Tage (7,7%);
		48 Wochen PEG-INF + RBV (77,8%); 72 Wochen PEG-INF + RBV (14,5%)		336 Tage (77,8%); 504 Tage (14,5%)
	Therapienaive Patienten	24 Wochen PEG-INF + RBV (10%); 48 Wochen PEG-	1	168 Tage (10%); 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
		INF + RBV (90%);		(90%);
	Vorbehandelte Patienten	48 Wochen PEG-INF + RBV (37,9%); 72 Wochen PEG-INF + RBV (62,1%)	1	336 Tage (37,9%); 504 Tage (62,1%)
	Relapser	48 Wochen PEG-INF + RBV (100%);	1	336 Tage (100%);
	Non-Responder	72 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	504 Tage (100%)
	Teil-Responder	72 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	504 Tage (100%)
	Null-Responder	72 Wochen PEG-INF + RBV (100%)	1	504 Tage (100%)

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

Bei den hier betrachteten Behandlungen, die eine Heilung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zum Ziel haben, handelt es sich nicht um Dauerbehandlungen im Sinne von einer sich über mehrere Jahre erstreckenden Therapie einer chronischen Erkrankung. Vielmehr wird bei Entscheidung zur Ersttherapie über einen Zeitraum von 24 oder 48 Wochen behandelt. Bei Erfolg ist dann keine Behandlung mit dem Ziel der Eradikation der Hepatitis C mehr notwendig. Notwendig ist eine Re-Therapie nur, wenn die Erstbehandlung gescheitert ist (Virus noch nachweisbar). Dann ist, allerdings in der Regel nicht unmittelbar nach der Erstbehandlung, eine Re-Therapie notwendig, die einen Zeitraum von maximal 72 Wochen einnehmen kann.

In Tabelle 3-3 werden diese Therapieepisoden für therapienaive und vorbehandelte Patienten dargestellt. Wenn für einzelne Teilpopulationen mehrere Behandlungsschemata (z.B. 24 Wochen vs. 48 Wochen) möglich sind, dann wurde die Verteilung zwischen diesen Schemata auf Basis der Populationswerte aus 3.2 sowie der in Modul 4 betrachteten klinischen Studien abgeleitet.

Kombinationsbehandlung mit Telaprevir:

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt in der Zielpopulation immer zunächst 12 Wochen mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin, gefolgt von der Behandlung mit Peginterferon alfa mit Ribavirin über eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 oder 48 Wochen.

Für Patienten, bei denen eine Zirrhose vorliegt, ist grundsätzlich eine Gesamt-Behandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen. Dies trifft wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben für 6,6% der Patienten zu (Hüppe et al., 2008). Weiterhin werden alle Patienten, die in einer vorhergehenden Therapie nur ein ungenügendes Ansprechen zeigten (prior Non-Responder, also Teil-Responder und Null-Responder), über 48 Wochen behandelt. Diese stellen 14,5% aller Patienten bzw. 62,1% der vorbehandelten Patienten dar (vgl. Tabelle 3-L in Abschnitt 3.2.4).

Die therapienaiven Patienten und vorherigen Relaps-Patienten können über insgesamt 24 oder 48 Wochen behandelt werden. Die Wahl der Gesamtbehandlungsdauer ist abhängig davon, ob ein frühes virologischen Ansprechen innerhalb der ersten Wochen der Behandlung nachweisbar ist (Response guided treatment): Bei Absinken der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze in den Wochen 4 und 12 der Behandlung kann für diese Patienten die Therapiedauer von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden (Janssen Cilag International NV, 2011). Aus den für Modul 4 berücksichtigten RCTs ergibt sich für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir eine eRVR-Rate von 63,0% unter den therapienaiven Patienten und für 65,8% unter den Patienten mit vorherigem Relaps (vgl. Tabelle 3-M). Der Anteil der vorherigen Relapser unter den vorbehandelten Patienten beträgt 37,9% (vgl. Tabelle 3-L in Abschnitt 3.2.4). Der Anteil der therapienaiven Patienten an allen Patienten in der Zielpopulation, die für eine Behandlung in Frage kommen, beträgt 76,7% (vgl. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-M: Anzahl und Anteil der therapienaiven und erfolglos vorbehandelten Patienten unter zulassungskonformer Telaprevir-Kombinationstherapie mit eRVR in den in Modul 4 berücksichtigten RCTs, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Bezeichnung der Studie bzw. Gruppe und Summen	Anzahl Patienten in zulassungskonformen Behandlungsgruppen*	Anzahl Patienten mit eRVR	Anteil Patienten mit eRVR
VX05-950-104	158	106	67,1%
VX05-950-104EU	81	49	60,5%
VX07-950-108	363	212	58,4%
VX08-950-111	540	352	65,2%
Summe (gepoolte Ergebnisse, therapienaive Patienten)	1142	719	63,0%
VX06-950-106, Relapser	42	28	66,7%
VX-950-TiDP24-C216, Relapser	145	95	65,5%
Summe (gepoolte Ergebnisse, Relapser)	187	123	65,8%

* Die Patientenzahlen wurden nur den Behandlungsgruppen entnommen, die ein laut Fachinformation INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) zulassungskonformes Therapieschema enthielten; bei Studien mit mehreren relevanten Behandlungsgruppen (Behandlungsgruppen 2 und 3 in der Studie VX05-

950-104 (T12PR24 und T12PR48), alle Behandlungsgruppen in der Studie VX08-950-111), wurden diese für die Berechnung der gepoolten Werte zusammengelegt.

Unter Zugrundelegung des aktuellen Stands der Anteile von therapienaiven und den verschiedenen Gruppen vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation, ergibt sich somit für die einzelnen Patientengruppen die in Tabelle 3-N dargestellte Verteilung mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen für 50,5% und von 48 Wochen für 49,5% aller Patienten der Zielpopulation.

Tabelle 3-N: Angaben zur Behandlungsdauer für Telaprevir-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach Patientengruppen

	Zielpopulation	Therapienaive Patienten	Vorbehandelte Patienten	Relapser	Non-Responder
24 Wochen (168 Tage pro Jahr)	58,8%*76,7% (therapienaiv) + 23,3%*23,3% (vorbehandelt) =50,5%	93,4% (keine Zirrhose)*63,0% (eRVR) =58,8%	61,5%*37,9% (Relapser) =23,3%	93,4% (keine Zirrhose)*65,8% (eRVR) =61,5%	0
48 Wochen (336 Tage pro Jahr)	41,2%*76,7% (therapienaiv) + 76,7%*23,3% (vorbehandelt) =49,5%	6,6% (Zirrhose) + 93,4% (keine Zirrhose)*37,0% (non-eRVR) =41,2%	38,5%*37,9% (Relapser) + 62,1% (Non- Responder) =76,7%	6,6% (Zirrhose) + 93,4% (keine Zirrhose)*34,2% (non-eRVR) =38,5%	100%

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für die Behandlung mit der Vergleichstherapie (Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin) wird die Behandlung in der Zielpopulation entsprechend den Fachinformationen für Peginterferon alfa (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a) über insgesamt 24, 48 oder 72 Wochen durchgeführt, unter anderem abhängig davon, ob ein frühes virologisches Ansprechen (RVR) erreicht wird. Standardtherapiedauer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist 48 Wochen. Bei Absinken der Konzentration der HCV-RNA unter die Nachweisgrenze in Woche 4 der Behandlung kann die Standard-Therapiedauer für ca. 10% der therapienaiven Patienten von 48 auf 24 Wochen verkürzt werden (vgl. Tabelle 3-C in Abschnitt 3.2.2). Die Empfehlung einer Verlängerung der Standard-Therapiedauer auf 72 Wochen für bestimmte Gruppen nicht vorbehandelter Patienten findet sich zwar in den Leitlinien (Sarrazin et al., 2010), allerdings nicht in den relevanten Fachinformationen; insofern ist sie hier nicht zu berücksichtigen (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a).

Relaps-Patienten sind laut den Fachinformationen PEGASYS® und PEGINTRON® immer über 48 Wochen zu behandeln. Für vorherige Non-Responder (Teil-Responder und Null-Responder) ist die Empfehlung der Fachinformationen uneinheitlich. Die Fachinformation PEGINTRON® empfiehlt eine Therapiedauer von 48 Wochen, die Fachinformation

PEGASYS® eine Therapiedauer von 72 Wochen. Die folgenden Berechnungen gehen bei dieser Gruppe von der 72wöchigen Therapiedauer aus. Die Anteile der Relapser und Non-Responder unter den vorbehandelten Patienten bzw. der therapienaiven und der vorbehandelten Patienten innerhalb der gesamten Zielpopulation entsprechen den oben für die Kombinationstherapie mit Telaprevir dargestellten.

Unter Zugrundelegung des aktuellen Stands der Anteile von therapienaiven und den verschiedenen Gruppen vorbehandelter Patienten in der Zielpopulation, ergibt sich somit für die einzelnen Patientengruppen die in Tabelle 3-O dargestellte Verteilung mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen für 7,7%, von 48 Wochen für 77,8% und von 72 Wochen für 14,5% aller Patienten der Zielpopulation.

Tabelle 3-O: Angaben zur Behandlungsdauer für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin) nach Patientengruppen

	Zielpopulation	Therapienaive Patienten	Vorbehandelte Patienten	Relapser	Non-Responder
24 Wochen (168 Tage pro Jahr)	10%*76,7% (therapienaiv) =7,7%	10% (RVR)	0	0	0
48 Wochen (336 Tage pro Jahr)	90%*76,7% (therapienaiv) + 37,9%*23,3% (vorbehandelt) =77,8%	90% (non-RVR)	100%*37,9% (Relapser) =37,9%	100%	0
72 Wochen (365 Tage pro Jahr)	62,1%*23,3% (vorbehandelt) =14,5%	0	100%*62,1% (Non- Responder) =62,1%	0	100%

Pro Patient kann pro Jahr maximal eine Therapie durchgeführt werden, unabhängig von der Therapiedauer, zumal sich an die Therapie eine Nachbeobachtungsperiode anschließt, an deren Ende geprüft wird, ob ein dauerhaftes Ansprechen auf die Therapie vorliegt. Im allgemeinen dauert diese Nachbeobachtung 24 Wochen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Telaprevir, Peginterferon alfa, Ribavirin (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination)	Zielpopulation	168 Tage (50,5%); 336 Tage (49,5%)
	Therapienaive Patienten	168 Tage (58,8%); 336 Tage (41,2%)
	Vorbehandelte Patienten	168 Tage (23,3%); 336 Tage (76,7%)
	Relapser	168 Tage (61,5%); 336 Tage (38,5%)
	Non-Responder	336 Tage (100%)
	Teil-Responder	336 Tage (100%)
	Null-Responder	336 Tage (100%)
	Peginterferon alfa, Ribavirin (Vergleichstherapie)	Zielpopulation
Therapienaive Patienten		168 Tage (10%); 336 Tage (90%)
Vorbehandelte Patienten		336 Tage (37,9%); 365 Tage (62,1%)
Relapser		336 Tage (100%)
Non-Responder		365 Tage (100%)
Teil-Responder		365 Tage (100%)
Null-Responder		365 Tage (100%)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Peginterferon alfa + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit den genannten Wirkstoffen; Zielpopulation)	252 DDD + 252 DDD + 84 DDD
Peginterferon alfa + Ribavirin (Vergleichstherapie; Zielpopulation)	328 DDD + 328 DDD

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Festlegung der DDD für die Wirkstoffe ist der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen (Fricke and Zawinell, 2011), die einzelnen Festlegungen sind in Tabelle 3-P zusammengestellt. Die DDD für Telaprevir steht offiziell noch nicht fest und wurde anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für INCIVO[®] festgelegt mit 2.250 mg O (Dosierungsempfehlung: 3x2 Tabletten täglich à 375 mg). Das fixe Dosierungsschema von Telaprevir führt zu einem täglichen Verbrauch von 1 DDD Telaprevir.

Die täglichen Verbräuche für die übrigen Wirkstoffe wurden für einen 70 kg schweren Patienten unter Annahme der in Tabelle 3-P angegebenen DDD und den Dosierungsempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen der Fertigpräparate PEGASYS[®], PEGINTRON[®] und COPEGUS[®] bzw. REBETOL[®] berechnet. Demnach wird für Peginterferon alfa-2a eine Dosierung von 180µg/Woche, entsprechend 1 DDD/Tag ($180/26/7=0,99$ gerundet) angenommen. Für Peginterferon alfa-2b beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten 105µg/Woche (1,5 µg/kg/Woche), entsprechend 1 DDD/Tag ($105/15/7=1$). Somit kann für den Verbrauch der Peginterferone alfa verallgemeinernd ein Verbrauch von 1 DDD/Tag angenommen werden. Für Ribavirin beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 1.000 mg/Tag für die Kombination mit einem der beiden Peginterferone alfa, entsprechend 1 DDD/Tag.

Tabelle 3-P Festgelegte ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie

Wirkstoff	ATC	DDD-Festlegung	DDD
Peginterferon alfa-2a	L03AB11	26 mcg P <i>Kombinationstherapie bei Hepatitis C</i>	1
Peginterferon alfa-2b	L03AB10	15 mcg P <i>Kombinationstherapie bei Hepatitis C</i>	1
Ribavirin	J05AB04	1 g O	1

Quelle: (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), 2011)

Die durchschnittlichen Verbräuche für die Patienten der Zielpopulation setzen sich aus den unterschiedlichen Behandlungsdauern für die einzelnen Patientengruppen zusammen. Die Berechnungen der Angaben in Tabelle 3-5 werden im folgenden erläutert und in Tabelle 3-Q bzw. Tabelle 3-R zusammenfassend dargestellt, die berechneten Werte wurden jeweils auf ganze DDD aufgerundet:

Zu bewertendes Arzneimittel (Telaprevir, Peginterferon alfa, Ribavirin in Kombination):

Für therapienaive Patienten, die bei gleicher Dauer der Telaprevir-Medikation von 12 Wochen die Gesamttherapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzen können, wird ein Verbrauch von 84 DDD Telaprevir + 168 DDD Peginterferon alfa und 168 DDD Ribavirin angenommen. Für die therapienaiven Patienten, die insgesamt 48 Wochen behandelt werden, davon ebenfalls 12 Wochen mit Telaprevir, ergibt sich ein Verbrauch von 84 DDD Telaprevir + 336 DDD Peginterferon alfa und 336 DDD Ribavirin. Der durchschnittliche Verbrauch für Peginterferon alfa bzw. Ribavirin berechnet sich unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-N angegebenen Patientenanteile aus $168 \text{ DDD} * 58,8\% + 336 \text{ DDD} * 41,2\% = 238 \text{ DDD}$.

Insgesamt ergibt sich somit für die **therapienaiven Patienten** ein durchschnittlicher Verbrauch von 84 DDD Telaprevir + 238 DDD Peginterferon alfa und 238 DDD Ribavirin.

Von den vorbehandelten Patienten können 61,5% der vorherigen Relapser bei gleicher Dauer der Telaprevir-Medikation von 12 Wochen die Gesamttherapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzen, die übrigen 38,5% der vorherigen Relapser werden gemäß der Fachinformation für INCIVO® insgesamt 48 Wochen behandelt, davon ebenfalls 12 Wochen mit Telaprevir.

Der durchschnittliche Verbrauch für Peginterferon bzw. Ribavirin unter Berücksichtigung der Patientenanteile mit nachgewiesenem frühen virologischen Ansprechen (eRVR) berechnet sich demnach für die Patientengruppe der vorherigen Relapser wie folgt: $168 \text{ DDD} * 61,5\% + 336 \text{ DDD} * 38,5\% = 233 \text{ DDD}$.

Für die übrigen erfolglos vorbehandelten Patienten (Non-Responder) ergibt sich keine Möglichkeit zur Verkürzung der Therapiedauer, diese werden über 48 Wochen (336 Tage) behandelt bei gleicher Dauer der Telaprevir-Medikation von 12 Wochen.

Unter Berücksichtigung der Anteile der vorherigen Relapser und Non-Responder ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamtverbrauch pro erfolglos vorbehandeltem Patient für Peginterferon alfa bzw. Ribavirin von $168 \text{ DDD} * 23,3\% + 336 \text{ DDD} * 76,7\% = 297 \text{ DDD}$.

Insgesamt ergibt sich somit für die **vorbehandelten Patienten** ein durchschnittlicher Verbrauch von 84 DDD Telaprevir + 297 DDD Peginterferon alfa und 297 DDD Ribavirin.

Unter der Annahme der Anteile an therapienaiven und vorbehandelten Patienten innerhalb der Zielpopulation ergibt sich somit ein durchschnittlicher Gesamtverbrauch pro Patient für Peginterferon alfa bzw. Ribavirin von $168 \text{ DDD} * 50,5\% + 336 \text{ DDD} * 49,5\% = 252 \text{ DDD}$.

Insgesamt ergibt sich somit für **alle Patienten unter der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel** ein durchschnittlicher Verbrauch von 84 DDD Telaprevir + 252 DDD Peginterferon alfa und 252 DDD Ribavirin.

Tabelle 3-Q: Angaben zum Arzneimittelverbrauch für die unterschiedlichen Gesamt-Behandlungsdauern und deren Anteile in den Patientengruppen für Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

	Zielpopulation	Therapienaive Patienten	Vorbehandelte Patienten	Relapser	Non-Responder
24 Wochen (168 Tage pro Jahr)	84 DDD T 168 DDD P 168 DDD R 50,5%	84 DDD T 168 DDD P 168 DDD R 58,8%	84 DDD T 168 DDD P 168 DDD R 23,3%	84 DDD T 168 DDD P 168 DDD R 61,5%	n.a.
48 Wochen (336 Tage pro Jahr)	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R 49,5%	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R 41,2%	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R 76,7%	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R 38,5%	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R 100%
Durchschnittlicher Verbrauch pro Patient	84 DDD T 252 DDD P 252 DDD R	84 DDD T 238 DDD P 238 DDD R	84 DDD T 297 DDD P 297 DDD R	84 DDD T 233 DDD P 233 DDD R	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R

Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin in Kombination):

Für therapienaive Patienten, die die Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzen können (Rapid Responder), wird ein Verbrauch von 168 DDD Peginterferon alfa und 168 DDD Ribavirin angenommen. Die übrigen therapienaiven Patienten werden gemäß der Fachinformationen für PEGASYS® bzw. PEGINTRON® insgesamt 48 Wochen behandelt. Für diese Patienten ergibt sich ein Verbrauch von 336 DDD Peginterferon alfa und 336 DDD Ribavirin. Unter Annahme der in Tabelle 3-O dargestellten Patientenanteile berechnet sich der durchschnittliche Verbrauch aus $168 \text{ DDD} * 10\% + 336 \text{ DDD} * 90\% = 320 \text{ DDD}$ (aufgerundeter Wert).

Insgesamt ergibt sich somit für die **therapienaiven Patienten** ein durchschnittlicher Verbrauch von 320 DDD Peginterferon alfa und 320 DDD Ribavirin.

Für die vorbehandelten Non-Responder ergeben sich entsprechend der hier getroffenen Annahmen für jeden Patienten unter dieser überjährigen Therapiedauer ein Jahresdurchschnittsverbrauch von jeweils 365 DDD.

Für die Patientengruppe der vorherigen Relapser gilt eine Standard-Therapiedauer von 48 Wochen. Somit ergibt sich für diese Patientengruppe insgesamt ein Verbrauch von 336 DDD.

Mit den in Tabelle 3-O dargestellten Patientenanteilen innerhalb der Gruppe der vorbehandelten Patienten ergibt sich ein durchschnittlicher Gesamtverbrauch für Peginterferon alfa bzw. Ribavirin von $336 \text{ DDD} \cdot 37,9\% + 365 \text{ DDD} \cdot 62,1\% = 355 \text{ DDD}$ (aufgerundeter Wert).

Insgesamt ergibt sich somit für die **vorbehandelten Patienten** unter der Vergleichstherapie ein durchschnittlicher Verbrauch von 355 DDD Peginterferon alfa und 355 DDD Ribavirin.

Unter der Annahme der Anteile an terapienaiven und vorbehandelten Patienten innerhalb der Zielpopulation ergibt sich somit ein durchschnittlicher Gesamtverbrauch pro Patient für Peginterferon alfa bzw. Ribavirin von $168 \text{ DDD} \cdot 7,7\% + 336 \text{ DDD} \cdot 77,8\% + 365 \text{ DDD} \cdot 14,5\% = 328 \text{ DDD}$ (jeweil aufgerundeter Wert).

Insgesamt ergibt sich somit für **alle Patienten unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie** ein durchschnittlicher Verbrauch von 328 DDD Peginterferon alfa und 328 DDD Ribavirin.

Tabelle 3-R: Angaben zum Arzneimittelverbrauch pro Jahr für die unterschiedlichen Gesamt-Behandlungsdauern und deren Anteile in den Patientengruppen für die Vergleichstherapie (Peginterferon alfa und Ribavirin)

	Zielpopulation	Therapienaive Patienten	Vorbehandelte Patienten	Relapser	Non-Responder
24 Wochen (168 Tage pro Jahr)	168 DDD P 168 DDD R 7,7%	168 DDD P 168 DDD R 10%	n.a.	n.a.	n.a.
48 Wochen (336 Tage pro Jahr)	336 DDD P 336 DDD R 77,8%	336 DDD P 336 DDD R 90%	336 DDD P 336 DDD R 37,9%	336 DDD P 336 DDD R 100%	n.a.
72 Wochen (365 Tage pro Jahr)	365 DDD P 365 DDD R 14,5%	n.a.	365 DDD P 365 DDD R 62,1%	n.a.	365 DDD P 365 DDD R 100%
Durchschnittlicher Verbrauch pro Patient	328 DDD P 328 DDD R	320 DDD P 320 DDD R	355 DDD P 355 DDD R	336 DDD P 336 DDD R	365 DDD P 365 DDD R

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Peginterferon alfa-2a + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit den genannten Wirkstoffen)	INCIVO [®] 375mg, 4x42 Filmtabletten: 12.154,29 PEGASYS [®] 180 µg, 4 Fertigspritzen: 1168,03 COPEGUS [®] 200 mg, 168 Filmtabletten: 1022,10	10.564,93 986,22 839,88
Peginterferon alfa-2b + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit den genannten Wirkstoffen)	INCIVO [®] 375mg, 4x42 Filmtabletten: 12.154,29 PEGINTRON [®] 100µg, 4 Injektoren: 1173,71 COPEGUS [®] 200 mg, 168 Filmtabletten: 1022,10	10.564,93 1001,50 839,88
Peginterferon alfa-2a + Ribavirin (Vergleichstherapie)	PEGASYS [®] 180 µg, 4 Fertigspritzen: 1168,03 COPEGUS [®] 200 mg, 168 Filmtabletten: 1022,10	986,22 839,88
Peginterferon alfa-2b + Ribavirin (Vergleichstherapie)	PEGINTRON [®] 100µg, 4 Injektoren: 1173,71 COPEGUS [®] 200 mg, 168 Filmtabletten: 1022,10	1001,50 839,88

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen Angaben zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf einen durchschnittlichen Patienten mit 70kg Körpergewicht (Dosierung für PEGINTRON[®] nach Fachinformation). Mit den hierfür angegebenen Preisen wurden die Berechnungen in Tabelle 3-10 durchgeführt. Eine vollständige Übersicht über alle auf dem Markt befindliche Originalpackungen nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße ist der Tabelle 3-S zu entnehmen.

Tabelle 3-S: Übersicht zu therapie- und patientengerechten Packungsgrößen

Präparatename, Wirkstärke, Darreichungsform	PZN	Packungsgröße	Apothekenabgabepreis in Euro	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
INCIVO® 375mg Filmtabletten	9091286	1x42 St.	*	*
INCIVO® 375mg Filmtabletten**	8800728	4x42 St.	12.154,29	10.564,93
PEGASYS® 135 µg Fertigspritze	2236617	1 St.	258,63	217,94
PEGASYS® 135 µg Fertigspritze	2236623	4 St.	1005,65	849,04
PEGASYS® 135 µg Fertigspritze	3352627	12 St.	2915,39	2449,66
PEGASYS® 180 µg Fertigspritze	2236586	1 St.	299,24	252,25
PEGASYS® 180 µg Fertigspritze	2236592	4 St.	1168,03	986,22
PEGASYS® 180 µg Fertigspritze	3352610	12 St.	3374,77	2833,44
PEGINTRON® 50 µg Injektor	1973207	4 St.	564,10	479,32
PEGINTRON® 50 µg Injektor	1973259	12 St.	1642,81	1396,29
PEGINTRON® 80 µg Injektor	1973294	4 St.	896,93	762,49
PEGINTRON® 80 µg Injektor	1973331	12 St.	2570,21	2176,94
PEGINTRON® 100 µg Injektor	1973377	4 St.	1173,71	1001,50
PEGINTRON® 100 µg Injektor	1973420	12 St.	3324,94	2822,60
PEGINTRON® 120 µg Injektor	1973466	4 St.	1333,94	1138,30
PEGINTRON® 120 µg Injektor	1973489	12 St.	3787,88	3213,77
PEGINTRON® 150 µg Injektor	1973503	4 St.	1630,94	1391,22
PEGINTRON® 150 µg Injektor	1973532	12 St.	4696,97	3981,93
COPEGUS® 200 mg Filmtabletten	328114	112 St.	684,62	562,45
COPEGUS® 200 mg Filmtabletten	2737911	42 St.	262,76	215,66
COPEGUS® 200 mg Filmtabletten	2737928	168 St.	1022,10	839,88
COPEGUS® 400 mg Filmtabletten	287177	56 St.	684,62	562,45
COPEGUS® 400 mg Filmtabletten	287208	14 St.	178,39	146,31
REBETOL® 200 mg Hartkapseln	345940	84 St.	532,18	465,26
REBETOL® 200 mg Hartkapseln	346000	168 St.	1054,71	922,92
* Zulassung wird erst für Ende Oktober 2011 erwartet, der Preis steht daher noch nicht fest.				
** Quelle: (Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) GmbH, 2011)				

Mit Ausnahme von INCIVO® 375mg Filmtabletten beruhen die Angaben in Tabelle 3-S auf den Arzneimittelpreisen in der LAUER-Taxe mit dem Stand vom 01.10.2011 (LAUER-FISCHER GmbH, 2011). Angegeben sind nur deutsche Originalpräparate, für die in der LAUER-Taxe ein Apothekenabgabepreis angegeben ist, ohne Berücksichtigung von Re- und Parallelimporten. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden in Anrechnung auf den Apothekenabgabepreis gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V
- Generika-Rabatt nach § 130a, Abs. 3b SGB V

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Peginterferon alfa + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination)	Zielpopulation	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (50,5%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (49,5%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (50,5%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (49,5%)
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (50,5%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (49,5%)	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (50,5%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (49,5%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (50,5%) 48 Wochen: 4 mal, (49,5%) (je 1 pro Quartal)	24 Wochen: 2 mal, (50,5%) 48 Wochen: 4 mal, (49,5%) (je 1 pro Quartal)
	Therapienaive Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (58,8%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (41,2%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (58,8%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (41,2%)
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (58,8%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (41,2%)	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (58,8%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (41,2%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (58,8%) 48 Wochen: 4 mal, (41,2%) (je 1 pro Quartal)	24 Wochen: 2 mal, (58,8%) 48 Wochen: 4 mal, (41,2%) (je 1 pro Quartal)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Vorbehandelte Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (23,3%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (76,7%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (23,3%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (76,7%)
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (23,3%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (76,7%)	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (23,3%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (76,7%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (23,3%) 48 Wochen: 4 mal, (76,7%) (je 1 pro Quartal)	24 Wochen: 2 mal, (23,3%) 48 Wochen: 4 mal, (76,7%) (je 1 pro Quartal)
	Relapser	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (61,5%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (38,5%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (61,5%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (38,5%)
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (61,5%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (38,5%)	24 Wochen: 7 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (61,5%) 48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (38,5%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (61,5%) 48 Wochen: 4 mal, (38,5%) (je 1 pro Quartal)	24 Wochen: 2 mal, (61,5%) 48 Wochen: 4 mal, (38,5%) (je 1 pro Quartal)
	Non-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)
		Behandlungs- pauschale	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)
	Teil-Responder	HCV-RNA- Bestimmung	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)
		Behandlungs- pauschale	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)
	Null-Responder	HCV-RNA- Bestimmung	5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)	5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)
		Behandlungs- pauschale	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)	48 Wochen: 4 mal (1 pro Quartal), (100%)
Peginterferon alfa + Ribavirin (Vergleichstherapie)	Zielpopulation	HCV-RNA- Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (7,7%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (77,8%) 72 Wochen: 7 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72), (14,5%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (7,7%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (77,8%) 72 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (14,5%)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (7,7%) 48 Wochen: 13 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (77,8%) 72 Wochen: 19 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (14,5%)	24 Wochen: 7 mal (W. Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (7,7%) 48 Wochen: 13 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (77,8%) 72 Wochen: 14 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (14,5%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (7,7%) 48 Wochen: 4 mal, (77,8%) 72 Wochen: 6 mal, (14,5%) (je 1 pro Quartal)	24 Wochen: 2 mal, (7,7%) 48 Wochen: 4 mal, (77,8%) 72 Wochen: 4 mal, (14,5%) (je 1 pro Quartal)
	Therapienaive Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (10,0%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (90,0%)	24 Wochen: 3 mal (W. 4, 12, 24), (10,0%) 48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (90,0%)
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal (W. Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (10,0%) 48 Wochen: 13 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (90,0%)	24 Wochen: 7 mal (W. Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (10,0%) 48 Wochen: 13 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (90,0%)
		Behandlungspauschale	24 Wochen: 2 mal, (10,0%) 48 Wochen: 4 mal, (90,0%)	24 Wochen: 2 mal, (10,0%) 48 Wochen: 4 mal, (90,0%)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Vorbehandelte Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (37,9%) 72 Wochen: 7 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72), (62,1%)	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (37,9%) 72 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (62,1%)
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (37,9%) 72 Wochen: 19 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (62,1%)	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (37,9%) 72 Wochen: 14 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (62,1%)
		Behandlungspauschale	48 Wochen: 4 mal, (37,9%) 72 Wochen: 6 mal, (62,1%) (je 1 pro Quartal)	48 Wochen: 4 mal, (37,9%) (je 1 pro Quartal) 72 Wochen: 4 mal, (62,1%) (je 1 pro Quartal)
	Relapser	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)	48 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)	48 Wochen: 13 mal (W. 2, 4, 8, 12 danach alle 4 W.), (100%)
		Behandlungspauschale	48 Wochen: 4 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)	48 Wochen: 4 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)
	Non-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wochen: 7 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72), (100%)	72 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	72 Wochen: 19 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)	72 Wochen: 14 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)
		Behandlungspauschale	72 Wochen: 6 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)	72 Wochen: 4 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Teil-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wochen: 7 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72), (100%)	72 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	72 Wochen: 19 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)	72 Wochen: 14 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)
		Behandlungspauschale	72 Wochen: 6 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)	72 Wochen: 4 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)
	Null-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wochen: 7 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72), (100%)	72 Wochen: 5 mal (W. 4, 12, 24, 36, 48), (100%)
		Blutbild etc.	72 Wochen: 19 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)	72 Wochen: 14 mal (Wo 2, 4, 8, 12; danach alle 4 Wo), (100%)
		Behandlungspauschale	72 Wochen: 6 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)	72 Wochen: 4 mal, (100%) (je 1 pro Quartal)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Anhand der Fachinformationen für INCIVO[®], PEGASYS[®], PEGINTRON[®] und COPEGUS[®] wurden die folgenden zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen identifiziert. Dabei ist nur die tatsächliche Behandlungs- bzw. Medikationsdauer berücksichtigt worden und nicht die Bestimmungen, die für alle Patienten, unabhängig von der Behandlungsart, vor Therapiebeginn (wie z.B. HCV-Genotyp-Bestimmung) durchgeführt werden sollen, sowie die für eine ggf. erforderliche Nachbeobachtungsperiode im Sinne einer Erfolgskontrolle notwendigen Leistungen:

Regelmäßige quantitative Bestimmung der HCV-RNA im Blut:

Die quantitative Bestimmung ist zur Wirksamkeitskontrolle der Therapie erforderlich. Je nach Ergebnis der Bestimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie ergeben sich Möglichkeiten der Therapieverkürzung bzw. -verlängerung bzw. die Erfordernis zum vorzeitigen Therapieabbruch. Der Wert soll in jedem Fall in den Wochen 4, 12, 24 und bei erforderlicher längerer Therapiedauer zusätzlich alle 12 Wochen bestimmt werden.

Regelmäßige vollständige Untersuchung des Blutbilds:

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Blutbild verändernde Nebenwirkungen durch die Therapie rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, soll das Blutbild regelmäßig vollständig untersucht werden. Erforderliche Zeitpunkte für diese Untersuchungen bestehen in den Behandlungswochen 2, 4, 8 und 12 und danach im 4-wöchentlichen Abstand.

Regelmäßige weitere Blutuntersuchungen:

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen durch die Therapie rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, sollen regelmäßig die folgenden Blutwerte untersucht werden: Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Harnsäure, Leberenzyme, Bilirubin und TSH.

Erforderliche Zeitpunkte für diese Untersuchungen bestehen in den Behandlungswochen 2, 4, 8 und 12 und danach im 4-wöchentlichen Abstand.

Behandlungspauschale:

Die Behandlungspauschale des behandelnden Arztes und zusätzlich die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen ist aufgrund der regelmäßigen Untersuchungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fällt für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit lt. EBM-Katalog 2010

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Quantitative HCV-RNA-Bestimmung	89,50
Gesamtblutbild inkl. Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen	6,35
Behandlungspauschale (inkl. 1,40 €Laborpauschale)	37,02

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

Tabelle 3-8 benennt die zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit den jeweils damit verbundenen Kosten für die GKV pro Einheit. Die quantitative HCV-RNA-Bestimmung dient zur Erhebung des HCV-Status des betroffenen Patienten. Laut EBM-Katalog 2010 wird diese Leistung (EBM-Ziffer 32823) mit 89,50 € vergütet. Die GKV-

Leistung "Blutbild" mit den Kosten pro Einheit von 6,35 € setzt sich aus den in Tabelle 3-T aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen.

Tabelle 3-T: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inkl. Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag lt. EBM-Katalog 2010

EBM-Leistung	EBM-Ziffer	Kosten pro Einheit in Euro
vollständiges Blutbild mit autom. Differenzierung	32212	1,10
Bilirubin gesamt	32058	0,25
Serum-Kreatinin	32066	0,25
GOT (ALT)	32069	0,25
GPT (AST)	32070	0,25
GGT	32071	0,25
Natrium	32083	0,25
Kalium	32081	0,25
Calcium	32082	0,25
TSH	32101	3,00
Harnsäure	32064	0,25

Da die Anwendung der Arzneimittel zur Behandlung der HCV-Infektion und die Überwachung der Behandlung laut Fachinformationen für PEGASYS® und PEGINTRON® ausschließlich von einem in der Therapie der Hepatitis C erfahrenen Arzt durchgeführt werden soll, bezieht sich die zugrundegelegte Behandlungspauschale, die einmal im Quartal für den Arztkontakt anfällt, auf fachärztliche Internisten mit Schwerpunkt Gastroenterologie. Zusätzlich beinhaltet diese Position auch die Grundpauschale Labormedizin. Auch diese Grundpauschale fällt nur einmal im Quartal für die Inanspruchnahme von Laborleistungen an und wird mit 1,40 € vergütet. Die Behandlungspauschale ohne die Grundpauschale Labormedizin entspricht mit 35,62 € dem Median der Erlöse der Pauschalen für KV-Vertragsärzte oder MVZ über alle Kassenärztlichen Vereinigungen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
Peginterferon alfa + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel) (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination mit den genannten Wirkstoffen)	Zielpopulation	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (50,5%): 268,50 € 48 Wo (49,5%): 447,50 € Durchschnitt: 357,11 €	24 Wo: 15.837.611 € 48 Wo: 25.873.325 € Gesamt: 41.710.935 €
		Blutbild etc.	24 Wo (50,5%): 44,45 € 48 Wo (49,5%): 82,55 € Durchschnitt: 63,31 €	24 Wo: 2.621.906 € 48 Wo: 4.772.833 € Gesamt: 7.394.740 €
		Behandlungspauschale	24 Wo (50,5%): 74,04 € 48 Wo (49,5%): 148,08 € Durchschnitt: 110,69 €	24 Wo: 4.367.288 € 48 Wo: 8.561.613 € Gesamt: 12.928.901 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	531,11 €	62.034.576 €
	Therapienaive Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (58,8%): 268,50 € 48 Wo (41,2%): 447,50 € Durchschnitt: 342,25 €	24 Wo: 14.144.448 € 48 Wo: 16.517.893 € Gesamt: 30.662.341 €
		Blutbild etc.	24 Wo (58,8%): 44,45 € 48 Wo (41,2%): 82,55 € Durchschnitt: 60,15 €	24 Wo: 2.341.604 € 48 Wo: 3.047.044 € Gesamt: 5.388.648 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
		Behandlungspauschale	24 Wo (58,8%): 74,04 € 48 Wo (41,2%): 148,08 € Durchschnitt: 104,54 €	24 Wo: 3.900.391 € 48 Wo: 5.465.854 € Gesamt: 9.366.245 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	506,94 €	45.417.233 €
	Vorbehandelte Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (23,3%): 268,50 € 48 Wo (76,7%): 447,50 € Durchschnitt: 405,79 €	24 Wo: 1.702.396 € 48 Wo: 9.340.043 € Gesamt: 11.042.439 €
		Blutbild etc.	24 Wo (23,3%): 44,45 € 48 Wo (76,7%): 82,55 € Durchschnitt: 73,67 €	24 Wo: 281.831 € 48 Wo: 1.722.951 € Gesamt: 2.004.782 €
		Behandlungspauschale	24 Wo (23,3%): 74,04 € 48 Wo (76,7%): 148,08 € Durchschnitt: 130,83 €	24 Wo: 469.443 € 48 Wo: 3.090.667 € Gesamt: 3.560.110 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	610,29 €	16.607.331 €
	Relapser	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (61,5%): 268,50 € 48 Wo (38,5%): 447,50 € Durchschnitt: 337,42 €	24 Wo: 1.703.125 € 48 Wo: 1.776.973 € Gesamt: 3.480.098 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
		Blutbild etc.	24 Wo (61,5%): 44,45 € 48 Wo (38,5%): 82,55 € Durchschnitt: 59,12 €	24 Wo: 281.951 € 48 Wo: 327.797 € Gesamt: 609.748 €
		Behandlungspauschale	24 Wo (61,5%): 74,04 € 48 Wo (38,5%): 148,08 € Durchschnitt: 102,55 €	24 Wo: 469.644 € 48 Wo: 588.009 € Gesamt: 1.057.653 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	499,09 €	5.147.500 €
	Non-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wo (100%): 447,50 €	48 Wo: 7.561.855 €
		Blutbild etc.	48 Wo (100%): 82,55 €	48 Wo: 1.394.930 €
		Behandlungspauschale	48 Wo (100%): 148,08 €	48 Wo: 2.502.256 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	678,13 €	11.459.041 €
	Teil-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wo (100%): 447,50 €	48 Wo: 3.780.928 €
		Blutbild etc.	48 Wo (100%): 82,55 €	48 Wo: 697.465 €
		Behandlungspauschale	48 Wo (100%): 148,08 €	48 Wo: 1.251.128 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	678,13 €	5.729.520 €
	Null-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wo (100%): 447,50 €	48 Wo: 3.780.928 €
		Blutbild etc.	48 Wo (100%): 82,55 €	48 Wo: 697.465 €
		Behandlungspauschale	48 Wo (100%): 148,08 €	48 Wo: 1.251.128 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	678,13 €	5.729.520 €
Peginterferon alfa + Ribavirin (Vergleichstherapie)	Zielpopulation	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (7,7%): 268,50 € 48 Wo (77,8%): 447,50 € 72 Wo (14,5%): 447,50 € Durchschnitt: 433,72 €	24 Wo: 2.414.844 € 48 Wo: 40.665.548 € 72 Wo: 7.579.055 € Gesamt: 50.659.447 €
		Blutbild etc.	24 Wo (7,7%): 44,45 € 48 Wo (77,8%): 82,55 € 72 Wo (14,5%): 88,90 € Durchschnitt: 80,54 €	24 Wo: 399.776 € 48 Wo: 7.501.544 € 72 Wo: 1.505.649 € Gesamt: 9.406.969 €
		Behandlungspauschale	24 Wo (7,7%): 74,04 € 48 Wo (77,8%): 148,08 € 72 Wo (14,5%): 148,08 € Durchschnitt: 142,38 €	24 Wo: 665.903 € 48 Wo: 13.456.434 € 72 Wo: 2.507.947 € Gesamt: 16.630.285 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	656,64 €	76.696.701 €
	Therapienaive Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	24 Wo (10%): 268,5 € 48 Wo (90%): 447,50 € Durchschnitt: 429,60 €	24 Wo: 2.405.518 € 48 Wo: 36.082.775 € Gesamt: 38.488.294 €
		Blutbild etc.	24 Wo (10%): 44,45 € 48 Wo (90%): 82,55 € Durchschnitt: 78,74 €	24 Wo: 398.232 € 48 Wo: 6.656.163 € Gesamt: 7.054.395 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
		Behandlungspauschale	24 Wo (10%): 74,04 € 48 Wo (90%): 148,08 € Durchschnitt: 140,68 €	24 Wo: 663.332 € 48 Wo: 11.939.972 € Gesamt: 12.603.304 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	649,02 €	58.145.992 €
	Vorbehandelte Patienten	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wo (37,9%): 447,50 € 72 Wo (62,1%): 447,50 € Durchschnitt: 447,50 €	48 Wo: 4.615.223 € 72 Wo: 7.562.147 € Gesamt: 12.177.370 €
		Blutbild etc.	48 Wo (37,9%): 82,55 € 72 Wo (62,1%): 88,90 € Durchschnitt: 86,49 €	48 Wo: 851.367 € 72 Wo: 1.502.290 € Gesamt: 2.353.657 €
		Behandlungspauschale	48 Wo (37,9%): 148,08 € 72 Wo (62,1%): 148,08 € Durchschnitt: 148,08 €	48 Wo: 1.527.201 € 72 Wo: 2.502.352 € Gesamt: 4.029.553 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	682,07 €	18.560.580 €
	Relapser	HCV-RNA-Bestimmung	48 Wo (100%): 447,50 €	48 Wo: 4.615.515 €
		Blutbild etc.	48 Wo (100%): 82,55 €	48 Wo: 851.421 €
		Behandlungspauschale	48 Wo (100%): 148,08 €	48 Wo: 1.527.297 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	678,13 €	6.994.233 €
	Non-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wo (100%): 447,50 €	72 Wo: 7.561.855 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro (Wochen: Kosten)
		Blutbild etc.	72 Wo (100%): 88,90 €	72 Wo: 1.502.232 €
		Behandlungspauschale	72 Wo (100%): 148,08 €	72 Wo: 2.502.256 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	684,48 €	11.566.343 €
	Teil-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wo (100%): 447,50 €	72 Wo: 3.780.928 €
		Blutbild etc.	72 Wo (100%): 88,90 €	72 Wo: 751.116 €
		Behandlungspauschale	72 Wo (100%): 148,08 €	72 Wo: 1.251.128 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	684,48 €	5.783.172 €
	Null-Responder	HCV-RNA-Bestimmung	72 Wo (100%): 447,50 €	72 Wo: 3.780.928 €
		Blutbild etc.	72 Wo (100%): 88,90 €	72 Wo: 751.116 €
		Behandlungspauschale	72 Wo (100%): 148,08 €	72 Wo: 1.251.128 €
		Gesamtkosten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	684,48 €	5.783.172 €

Zu bewertendes Arzneimittel (Telaprevir, Peginterferon alfa, Ribavirin in Kombination):

Laut Fachinformation für INCIVO® kann für therapienaive Patienten die Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn bei ihnen keine Zirrhose vorliegt und ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) nachweisbar ist. Von den therapienaiven Patienten können 58,8% die Therapiedauer verkürzen (vgl. Tabelle 3-N). Von den vorbehandelten Patienten können laut der Fachinformation für INCIVO® die vorherigen Relapser die Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzen, wenn bei ihnen keine Zirrhose vorliegt und ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) nachweisbar ist (61,5%), dies sind 23,3% aller vorbehandelten Patienten (Ergebnisse zu den Patientenanteilen aus den für Modul 4 berücksichtigten RCTs und weitere Quellen, vgl. Tabelle 3-N). Für diese Patienten werden

als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Jahr 3 HCV-RNA-Bestimmungen, 7 vollständige Blutbilduntersuchungen und 2 Behandlungspauschalen angenommen.

Therapienaive Patienten, bei denen ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) nicht nachweisbar ist, und die therapienaiven Patienten mit einer Zirrhose werden gemäß der Fachinformation für INCIVO® insgesamt 48 Wochen behandelt (41,2%). Diese Bedingungen gelten auch für 38,5% der vorherigen Relapser. Für die übrigen erfolglos vorbehandelten Patienten (Non-Responder) ergibt sich keine Möglichkeit zur Verkürzung der Therapiedauer, diese werden ebenfalls über 48 Wochen behandelt (zusammen mit den Anteilen der Relapsern 76,7%, Ergebnisse zu den Patientenanteilen aus den für Modul 4 berücksichtigten RCTs und weitere Quellen, vgl. Tabelle 3-N). Für diese Patienten ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Jahr 5 HCV-RNA-Bestimmungen, 13 vollständige Blutbilduntersuchungen und 4 Behandlungspauschalen. Multipliziert mit den Kostendaten pro zusätzlich notwendige GKV-Leistung in Tabelle 3-8 ergeben sich aus den obigen Angaben somit die in Tabelle 3-9 ausgewiesenen Durchschnittskosten pro Patient in den jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen unter der Behandlung mit Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin, sowie multipliziert mit den Patientenzahlen in Tabelle 3-2 die Gesamtkosten aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen.

Vergleichstherapie (Peginterferon alfa, Ribavirin in Kombination):

Laut Fachinformationen für PEGASYS® und PEGINTRON® kann für therapienaive Patienten die Therapiedauer von 48 Wochen auf 24 Wochen verkürzt werden, wenn bei den Patienten ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) nachweisbar ist. Von den therapienaiven Patienten können ca. 10% die Therapiedauer verkürzen (vgl. Tabelle 3-C) (Thein et al., 2008). Für diese Patienten werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ebenso jährlich 3 HCV-RNA-Bestimmungen, 7 vollständige Blutbilduntersuchungen und 2 Behandlungspauschalen angenommen. Die therapienaiven Patienten, bei denen ein frühes virologisches Ansprechen (eRVR) nicht nachweisbar ist, werden insgesamt 48 Wochen behandelt (90%). Für diese Patienten ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Jahr 5 HCV-RNA-Bestimmungen, 13 vollständige Blutbilduntersuchungen und 4 Behandlungspauschalen.

Für erfolglos vorbehandelte Patienten wird in der S3-Leitlinie und der Fachinformation für Peginterferon alfa-2a grundsätzlich eine Therapiedauer von 72 Wochen empfohlen, die wegen der Erkrankungsschwere auch für Peginterferon alfa-2b angesetzt wurde. Für die Patientengruppe der vorherigen Relapser beträgt die Standard-Therapiedauer 48 Wochen. Für die erfolglos vorbehandelten Patienten ergeben sich für jeden Patienten unter der überjährigen Therapiedauer (72 Wochen) als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Jahr 5 HCV-RNA-Bestimmungen, 14 vollständige Blutbilduntersuchungen und 4 Behandlungspauschalen bzw. für die vorherigen Relapser 5 HCV-RNA-Bestimmungen, 13 vollständige Blutbilduntersuchungen und 4 Behandlungspauschalen.

Multipliziert mit den Kostendaten pro zusätzlich notwendiger GKV-Leistung in Tabelle 3-8 ergeben sich aus den obigen Angaben somit die in Tabelle 3-9 ausgewiesenen Durchschnittskosten pro Patient in den jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen unter der Behandlung mit der Vergleichstherapie, sowie multipliziert mit den Patientenzahlen in Tabelle 3-2 die Gesamtkosten aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: „Jahrestherapiekosten“ für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro (realistische Patientenzahl von 14.000/Jahr)
Peginterferon alfa + Ribavirin + Telaprevir (zu bewertendes Arzneimittel in Kombination)	Zielpopulation	48.884	5.709.743.457	684.376.000
	Therapienaive Patienten	47.886	4.288.318.878	
	Vorbehandelte Patienten	51.297	1.395.899.798	
	Relapser	47.018	484.941.268	
	Non-Responder	53.692	907.285.726	
	Teil-Responder	53.692	453.642.863	
	Null-Responder	53.692	453.642.863	
	Peginterferon alfa + Ribavirin (Vergleichstherapie)	Zielpopulation	21.483	
Therapienaive Patienten		20.974	1.879.093.818	
Vorbehandelte Patienten		23.342	635.173.887	
Relapser		21.997	226.878.193	
Non-Responder		23.837	402.801.006	
Teil-Responder		23.837	201.400.503	
Null-Responder		23.837	201.400.503	
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.				

Zunächst ist hier anzumerken, dass die Bezeichnung der in der oben stehenden Tabelle ermittelten Kosten mit dem vom Gemeinsamen Bundesausschuss vorgegebenen Begriff „Jahrestherapiekosten“ irreführend ist. **„Jahrestherapiekosten“ impliziert jährlich wiederkehrende Kosten, was hier nicht der Fall ist.** Die hier ausgewiesenen Kosten entstehen, wenn die gesamte Zielpopulation von 116.803 Patienten innerhalb eines Jahres behandelt werden würde. Insgesamt ca. 70% dieser Patienten wären dann geheilt und würden keine weitere antivirale Behandlung ihrer chronischen Hepatitis-C-Infektion benötigen; die verbleibenden Patienten würden für eine Wiederbehandlung nicht in Frage kommen. Im

Folgejahr wären dann nur noch die Kosten für tatsächlich neu hinzukommende Patienten relevant. Nutzt man näherungsweise die oben ermittelte Neuzugangsrate, so würde die Zahl der relevanten Patienten im Folgejahr auf ca. 3000 zurückgehen; ein großer Teil der Hepatitis-C-Epidemie in Deutschland wäre damit beseitigt.

Das Charakteristikum der Therapie der chronischen HCV-Infektion liegt vielmehr darin, dass jährlich ein relativ kleiner Teil an Patienten aus einem großen Pool an prävalenten (größtenteils aber gar noch nicht diagnostizierten) Patienten behandelt wird. Es ist wenig sinnvoll, die Jahrestherapiekosten bezogen auf den Gesamtpool zu berechnen; sinnvoll ist vielmehr die erwartete Zahl an Patienten pro Jahr als Basis der Berechnungen zu benutzen. In den hier berichteten Rechnungen ist daher immer diese realistisch erwartete Zahl an Patienten/Jahr neben der vom G-BA geforderten Gesamtzahl ausgewiesen (basierend auf den Ausführungen in Abschnitt 3.3.6, ausgewiesen jeweils für die Population insgesamt, nicht für Teilpopulationen).

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basierend auf der Fachinformation. Letztere können jeweils aus Tabelle 3-9 entnommen werden. Die Jahreskosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Zur Berechnung wurden die amtlichen DDD-Festlegungen verwendet (Peginterferon alfa-2a: 26µg, Peginterferon alfa-2b: 15µg, Ribavirin: 1g). Die zu verwendende DDD für Telaprevir wurde anhand der Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation für INCIVO® auf 2.250mg (entsprechend 6 Tabletten) festgelegt. Mit diesen Angaben wurde berechnet, wie viele DDD in den zugrundegelegten therapiegerechten Packungen (vgl. Tabelle 3-S) jeweils enthalten sind und mit dem durchschnittlichen Verbrauch an DDD pro Patient in der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe multipliziert (vgl. Berechnungen in Abschnitt 3.3.2). Die pro Patient im Durchschnitt für einen Therapiezyklus verbrauchten Arzneimittelpackungen wurden auf ganze Packungen aufgerundet und mit dem Preis pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert (vgl. Angaben in Tabelle 3-6). Daher addieren sich die Beträge der jeweiligen Teilpopulationen nicht unbedingt zu dem Betrag der entsprechenden Gesamtpopulation. Da für Peginterferon zwei Präparate mit unterschiedlichen Preisen zur Verfügung stehen, wurde für diese ein jeweils hälftiger Verbrauchsanteil angenommen. Die sich daraus ergebenden Jahresmedikamentenkosten pro Patient wurden zu den Jahreskosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (s.o.) addiert und zuletzt mit den Patientenzahlen der jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppe (vgl. Tabelle 3-2) zu den gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV multipliziert.

Hingewiesen sei noch auf eine alternative Kostenberechnung, die in einer Kostenstudie auf Basis der Leitlinien errechnet worden ist (Stahmeyer et al., 2011, Rossol and Krauth, n.a.). Dort werden für eine 48wöchige Behandlung mit Standard Kosten in Höhe von 24.529 € ausgewiesen. Hinzuweisen ist auch darauf, dass die oben stehende Kostenberechnung ein deutlich einseitiges Bild der Kosten der Hepatitis-C-Behandlung zeigt. Neben den einmalig aufzuwendenden Kurzfristkosten müssten die mittel- bis langfristig eingesparten Kosten berücksichtigt werden. Die Analyse von (Tomeczkowski et al., 2010) zeigt, dass bereits

kurzfristig für erfolgreich behandelte Hepatitis-C-Patienten eine geringere Nutzung medizinischer Ressourcen prognostiziert werden kann als bei unbehandelten Patienten (abgesenkte Risk-Scores). Langfristige gesundheitsökonomische Modellrechnungen zeigen, dass insbesondere durch vermiedene Folgemortalität und -morbidity bei geheilten Patienten mit der Therapie der Hepatitis C sehr günstige Kosten-Nutzen-Relationen realisiert werden können (z.B. (Siebert and Sroczynski, 2003)).

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit Behandlungsindikation (chronische Hepatitis-C-Infektion des Genotyps 1) und Zusatznutzen wurde in Abschnitt 3.2.3 auf insgesamt 116.803 potentielle Patienten geschätzt. Ausschlussgründe laut Fachinformation von INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) bzw. laut Fachinformationen von pegyliertem Interferon alfa (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a) und Ribavirin (Roche Pharma AG, 2011a, SP Europe, 2010b) sind dabei bereits berücksichtigt und werden hier nicht nochmals gesondert aufgeführt, wobei diese sogar unterschätzt sein dürften. Tatsächlich diagnostiziert sind allerdings nur 39.079 Patienten und die Zahl der jährlich behandelten Patienten wurde auf eine Zahl zwischen 6500 und 8500 Patienten geschätzt (vgl. Abschnitt 3.2.3). Diese Zahlen machen deutlich und darauf wurde schon mehrfach hingewiesen, dass es wenig sinnvoll ist, zur Ermittlung von jährlichen Therapiekosten auf die Zahl von 116.803 zurückzugreifen. Realistischer Ausgangspunkt ist eher die Zahl der aktuell behandelten Patienten, die auch aus Kapazitätsgründen den Ausgangswert für die zu erwartenden Behandlungszahlen darstellt. Hinzu kommt ein Pool von erfolglos vorbehandelten Patienten (ca. 27.000 Patienten), für den mit Verfügbarkeit von Proteaseinhibitoren deutlich bessere Heilungschancen (SVR-Rate) in einer Re-Therapie bestehen. Es ist davon auszugehen, dass Patienten aus diesem Pool in den kommenden Jahren eine Re-Therapie mit einer Telaprevir-basierten Therapie angehen werden. Allerdings ist auch hier nicht damit zu rechnen, dass alle Patienten aus dem Kreis der erfolglos vorbehandelten Patienten unmittelbar sofort nach Verfügbarwerden von Telaprevir eine Re-Therapie angehen (für einige wird sie nicht mehr in Frage kommen, z.B. aus Altersgründen). Es muss also im Folgenden darum gehen, eine realistische Einschätzung der tatsächlich zu erwartenden jährlichen Patientenzahlen zu entwickeln.

Grundsätzlich besteht laut Leitlinie für jeden Patienten mit durch das Hepatitis-C-Virus verursachter chronischer Leberinfektion eine Behandlungsnotwendigkeit. Die deutsche S3-Leitlinie unterscheidet bei der Behandlungsnotwendigkeit auch nicht nach dem Grad der Fibrose: „Die Begrenzung der Therapie auf Patienten mit fortgeschrittener Fibrose erscheint aufgrund des variablen Verlaufs der Erkrankung nicht gerechtfertigt.“ (Sarrazin et al., 2010). Unabhängig vom Fibrorestadium kann durch eine antivirale Therapie eine Senkung der HCV-induzierten Mortalität erreicht werden. Ein früher Behandlungsbeginn wird unter Berücksichtigung möglicher Nebenwirkungen empfohlen (Empfehlungsgrad A). Eine dringende Therapie-Indikation besteht bei fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Zirrhose (Empfehlungsgrad A) (Sarrazin et al., 2010). Leberentzündung und -erkrankung sind in der S3-Leitlinie wesentlich für die Behandlungsnotwendigkeit einer chronischen Hepatitis-C-Infektion des Genotyps 1 (Sarrazin et al., 2010).

Oben wurde festgestellt, dass eine Therapie der Gesamtzahl aller behandlungsfähigen Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyps 1 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten von ca. 2,5 Mrd. € für die GKV (innerhalb eines Jahres) verursachen würde, wobei es sich zum weit überwiegenden Teil um Kosten für die medikamentöse Therapie handelt. Tatsächlich verursacht die medikamentöse Therapie der chronischen HCV-Infektion insgesamt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kosten von ca. 150 Mio. € pro Jahr; dahinter stehen zwischen 6500 und 8500 Hepatitis C Genotyp 1-Patienten pro Jahr (vgl. Tabelle 3-K in Abschnitt 3.2.3).

Schon diese einfache Gegenüberstellung zeigt, dass in der realen Versorgungssituation keineswegs alle Patienten behandelt werden. In einer Untersuchung aus dem Jahre 2008 stellen (Lettmeier et al., 2008) fest, dass bis 2005 kumuliert 12 Prozent der Prävalenz an Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion in Deutschland behandelt wurden. Diese relativ geringe Therapiequote hat mehrere Ursachen. Neben Behandlungskapazitäten spielen der in vielen Fällen asymptomatische Verlauf der Hepatitis-C-Erkrankung, bei Hepatitis C Genotyp 1-Patienten die bislang geringen Erfolgsaussichten einer Therapie und die vergleichsweise hohe Belastung durch die Therapie eine ursächliche Rolle. Die geringen Erfolgsaussichten sind für erfolglos vorbehandelte Hepatitis-C-Patienten vom Genotyp 1 besonders schwerwiegend. Daneben spielen auch Gründe wie Alter (für ältere Patienten, die in der Gesamtzahl der 116.803 Patienten noch enthalten sind, ist die Therapie mit dem aktuellen Standard häufig nur schwierig verträglich, so dass häufig von einer Behandlung abgesehen wird), Dringlichkeit der Behandlung bzw. Präferenz der Patienten (die belastende Standardtherapie über 48 Wochen muss sich beispielsweise ins Berufsleben einpassen lassen) eine Rolle, die dazu führt, dass ein großer Teil der Patienten nicht sofort oder teilweise auch gar nicht behandelt wird.

Die mit der Zulassung von Telaprevir mögliche Kombinationstherapie mit einem Proteaseinhibitor wird voraussichtlich folgende Konsequenzen nach sich ziehen:

- Patienten, die eine Behandlung ihrer chronischen HCV-Infektion des Genotyp 1 planen, werden aufgrund der deutlich gestiegenen Heilungsaussichten und der Aussicht auf eine Therapiezeitverkürzung in den meisten Fällen, soweit keine

Ausschlussgründe bestehen, die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir bevorzugen. Von den erwarteten 2608 jährlich neu diagnostizierten Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion (Genotyp 1) ohne Ausschlussgründe für die Therapie, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit nahezu alle Patienten für die Kombinationsbehandlung mit Telaprevir in Frage kommen (wenngleich mit Sicherheit nicht unmittelbar nach Diagnose).

- Die deutlich gestiegenen Heilungschancen (SVR) sowie die potentiell kürzeren Therapiezeiten (63% der therapienaiven und 66% der vormaligen Relapser in der Zielpopulation) werden Patienten, die bisher keine Therapie in Erwägung gezogen haben, dazu motivieren, eine Therapie zu beginnen. Dies gilt mit Sicherheit für Patienten mit dringendem Therapiebedarf. Unter der Vergleichstherapie kann die Behandlungsdauer demgegenüber nur von 10% der therapienaiven Patienten in der Zielpopulation verkürzt werden. Diese Werte gehen aus den Ergebnissen der Kontrollgruppen zum Endpunkt RVR, der laut S3-Leitlinie das Kriterium zur Therapieverkürzung für die Vergleichstherapie darstellt, hervor.
- Gesondert zu erwähnen sind die deutlich gestiegenen Heilungschancen (SVR) für erfolglos vorbehandelte Patienten. Es ist davon auszugehen, dass ein großer Pool an erfolglos vorbehandelten Patienten besteht, die auf eine neue Therapiechance warten. In der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Infektion wird explizit für erfolglos vorbehandelte Patienten darauf hingewiesen, dass in den Fällen, in denen keine Dringlichkeit für eine Re-Therapie besteht bzw. die Ersttherapie nicht optimiert werden kann, ggf. mit einem erneuten Therapieversuch abgewartet werden sollte, bis direkt antivirale Substanzen (z.B. HCV-Proteaseinhibitoren wie Telaprevir) als effektivere Therapieoption zur Verfügung stehen (Sarrazin et al., 2010). Insofern ist damit zu rechnen, dass ein großer Teil dieser Patienten bei Zurverfügungstellung von Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin diese Therapie in Anspruch nehmen wird. In den ersten Jahren des Einsatzes wird Telaprevir daher häufig für Patienten mit einer erfolglosen Vorbehandlung zum Einsatz kommen.

Eine Fundierung finden diese möglichen Entwicklungen in einer internationalen, noch unpublizierten Patientenpräferenzstudie mit 284 Patienten mit HCV-Infektion (davon 58 aus Deutschland), die von RTI und der Universität von Florida im Auftrag von Janssen Cilag durchgeführt wurde (Ahmad et al., 2011). U.a. sind folgende Fragen von den Teilnehmern beantwortet worden (Angabe der Werte jeweils für die Gesamtpopulation / für die Teilnehmer aus Deutschland):

- Als Gründe für den späteren Beginn einer Therapie wurde u.a. angegeben, dass mittlerweile neue bessere Medikamente als zum Zeitpunkt der zurückliegenden Diagnose verfügbar waren: 27,3% / 31,3%. Als Gründe für den nicht-sofortigen Beginn einer Therapie wurde die Befürchtung, unter deren unerwünschten Ereignissen zu leiden, von 22,7% / 25,0% angegeben.

- Die Gesamt-Therapiedauer war für 54,9% / 46,6% der Teilnehmer ein wichtiges oder sehr wichtiges Kriterium. Die Gewissheit zu haben, dass nach 4 Wochen Behandlung eine hohe Wahrscheinlichkeit auf dauerhafte Heilung nach der vollständigen Therapie besteht, wurde von 78,5% / 79,4% der Teilnehmer als wichtig oder sehr wichtig angesehen.

Somit werden die Aspekte der Möglichkeit zur Therapieverkürzung und der höheren Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche (einmalige) Behandlung von der überwiegenden Mehrheit der befragten Patienten mit HCV-Infektion als besonders wichtig erachtet, wobei der Aussicht auf Heilung eine höhere Bedeutung zugemessen wird als den möglicherweise unter der Therapie auftretenden unerwünschten Ereignissen wie bspw. Anämie. Weiterhin war für fast ein Drittel der deutschen Befragten die Aussicht auf neue, besser wirksame Medikamente ein wichtiger Grund, zum Zeitpunkt der Befragung nicht behandelt zu werden.

Es ist also zu erwarten, dass, wenn keine Ausschlussgründe bestehen und die Therapie tatsächlich angegangen wird, sowohl therapie-naive als auch therapieerfahrene Patienten auf die Tripeltherapie mit Telaprevir zurückgreifen werden. Allerdings bleibt, auch wenn durch erweiterte Möglichkeiten zur Therapiezeitverkürzung Entlastungen geschaffen werden, die Therapie von chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyp 1 eine belastende Therapie, d.h. viele Gründe, die Patienten aktuell veranlassen, mit der Therapie zu warten (z.B. persönliche Situation etc.) spielen nach wie vor eine Rolle, so dass zwar sicherlich mit einer Ausweitung der Zahl der jährlich behandelten Patienten zu rechnen ist, allerdings mit einer moderaten Ausweitung. Es ist zu erwarten, dass unmittelbar nach Verfügbarkeit von Telaprevir aufgrund des bestehenden Pools an erfolglos vorbehandelten Patienten diese Gruppe einen überproportional höheren Anteil an den tatsächlich behandelten Patienten einnimmt. Nicht absehbar ist, welche Wirkung die Verfügbarkeit von Proteaseinhibitoren auf die nicht-diagnostizierten Patienten hat.

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.

Die Ausführungen zur Versorgungssituation bzw. zu den Versorgungsanteilen lassen den Schluss zu, dass die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen sogenannten „Jahres“therapiekosten in hohem Maße unrealistisch sind. Es sind dies die Gesamtkosten, die bei Behandlung aller potentiellen Patienten entstünden. Es ist zwar durchaus mit einer temporären Ausweitung der momentan zu beobachtenden jährlichen Patientenzahl zu rechnen (insbesondere Re-Therapie erfolglos vorbehandelter Patienten). Allerdings heißt dies nicht, dass alle potentiellen Patienten sofort im Jahr nach Einführung von Telaprevir auch mit dieser Option behandelt werden. Ein Teil der potentiellen Patienten wird, selbst wenn Telaprevir verfügbar ist, nicht behandelt werden (z.B. Altersgründe); Kapazitätsgründe werden die Gesamtzahl der zu behandelnden Patienten beschränken.

Es existiert für Deutschland keine präzise Schätzung, wie hoch genau die Anzahl der pro Jahr zu erwartenden Patienten bei Verfügbarkeit von Proteaseinhibitoren sein wird. (Deuffic-

Burban et al., 2011) haben in einer Modellrechnung für Frankreich mindestens eine Verdreifachung der Patientenzahlen prognostiziert (2010 wurden 5010 Patienten in Frankreich behandelt; chronische HCV-Infektion, Genotyp 1); prognostiziert werden für 2012 zwischen 15.000 und 19.400 Patienten. Verursacht ist das vor allem durch einen deutlichen Anstieg der Behandlung von bisher erfolglos vorbehandelten Patienten (vgl. Tabelle 3-U).

Tabelle 3-U: Prognose der Zahl behandelter Hepatitis-C-Patienten für Frankreich (Deuffic-Burban et al., 2011)

Population	Behandelt mit PEG-IFN und RBV in 2010	Behandlung mit PEG-IFN, RBV plus Proteaseinhibitor in 2012		
		Szenario 1	Szenario 2	Szenario 3
Zielpopulation gesamt	5100	15.000	18.300	19.400
Therapienaive	3200	5500	8200	9200
Vorbehandelte	1900	9500	10.100	10.200

Überträgt man diese Werte auf Deutschland, so heißt das, dass in keinem Fall die Gesamtzahl aller 116.803 behandlungsfähigen Patienten sofort im Jahr 2012 behandelt werden wird. Es ist eher damit zu rechnen, dass ein großer Teil der Patienten, der ohnehin mit dem bisherigen Standard behandelt werden würde, die Dreifachtherapie mit INCIVO[®] vorziehen würde (s.o.). Hinzu kommen wartenden Patienten aus den Pools der unvorbehandelten Patienten und der erfolglos vorbehandelten Patienten. In Abschnitt 3.2.3 wurde anhand von im Arzneiverordnungsreport dargelegten Verbräuchen von pegyliertem Interferon und Ribavirin gezeigt, dass derzeit jährlich zwischen 6500 und 8500 Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion des Genotyp 1 zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung behandelt werden (vgl. Tabelle 3-K).

Folgende Prognose lässt sich dann vornehmen: Zunächst sei angenommen, dass die Zahl der jährlich behandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyp 1 aktuell 7000 beträgt, wobei das Verhältnis therapienaive Patienten zu vorbehandelten Patienten auf 6000 zu 1000 geschätzt wird. Es ist dann davon auszugehen, dass die Zahl der pro Jahr in Ersttherapie behandelten Patienten sich ausweitet auf die teilweise in Abschnitt 3.2.3 schon in früheren Jahren festgestellten Behandlungszahlen von 10.000 Patienten pro Jahr. Daneben wird wie in der Schätzung für Frankreich sich die Zahl der Patienten in Re-Therapie deutlich erhöhen. Unter Annahme, dass aus dem Pool der 27.000 auf eine Re-Therapie wartenden Patienten noch ca. 20.000 überhaupt noch für eine erneute Therapie in Frage kommen, so wäre bei einer Behandlung dieses Pools innerhalb von zwei Jahren mit einer Patientenzahl in Re-Therapie von 10.000 in den beiden Folgejahren nach Einführung von Telaprevir zu rechnen. Insgesamt wären das ca. 20.000 Patienten, was einer annähernden Verdreifachung der aktuellen Patientenzahlen entspräche. Dies ist die Obergrenze für realistische Behandlungszahlen in den beiden unmittelbaren Folgejahren der Einführung von Telaprevir. Realistischer erscheint eine Verteilung der Re-Therapiepatienten auf mehr als zwei Jahre, so

dass eine Verdopplung der Patientenzahlen eher als ein realistisches Szenario erscheint. In der unten stehenden Tabelle sind daher 3 Szenarien für die realistischen Jahrestherapiekosten für die GKV im Jahr 2012 aufgeführt (vgl. Tabelle 3-V). Die untere Grenze ist dabei eine Beibehaltung der aktuellen Patientenzahlen, die obere Grenze eine Verdreifachung der Patientenzahlen und ein realistisches Mittelszenario eine Verdopplung der Patientenzahlen.

Basis der Werte in Tabelle 3-V sind die weiter oben berechneten Durchschnittskosten für die Telaprevir-Therapie bzw. für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Durchschnittskosten über alle Patientengruppen hinweg); ausgeblendet ist dabei die Existenz von weiteren Proteaseinhibitoren neben Telaprevir.

Tabelle 3-V: Prognose jährlicher Kosten zu Lasten der GKV in Deutschland

Bezeichnung der Therapie	Patientenzahl konstant (7000)	Verdopplung der Patientenzahl (14.000)	Verdreifachung der Patientenzahl (21.000)
Kosten bei Behandlung mit zweckmäßiger Vergleichstherapie	150.381.000 €	300.762.000 €	451.143.000 €
Kosten bei Behandlung mit Telaprevir-Tripeltherapie	342.188.000 €	684.376.000 €	1.026.564.000 €

Die in der Zeile „Kosten bei Behandlung mit Telaprevir-Tripeltherapie“ angegebenen Werte (vgl. Tabelle 3-V) stecken den Rahmen für realistische Jahrestherapiekosten ab. Festzuhalten ist auch: Die Tendenz wird über die Folgejahre hinweg abnehmend sein, da der Pool erfolglos vorbehandelter Patienten sich deutlich verkleinern wird, d.h. die Patientenzahl wird dann wieder auf das in Abschnitt 3.2.3 über einige Jahre hinweg beobachtete Normalmaß von 7000 bis 10.000 Patienten pro Jahr zurückgehen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu Behandlungsdauern, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion (Sarrazin et al., 2010) (über www.awmf.org/leitlinien) und der Fachinformationen zu INCIVO[®], PEGASYS[®], PEGINTRON[®] und COPEGUS[®] (recherchiert über www.fachinfo.de) identifiziert.

Für die Informationen zu den Patientenanteilen mit erreichten Endpunkten und die mit deren Ergebnissen durchgeführten Meta-Analysen wird auf die Informationsbeschaffung in Modul 4 verwiesen.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD Klassifikation des DIMDI entnommen (<http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm>).

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand 15.08.2011 (LAUER-FISCHER GmbH, 2011). Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (www.gesetze-im-internet.de/sgb_5).

Die EBM-Ziffern, Titel und Kosten für die zusätzlich notwendigen Maßnahmen entstammen dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (EBM, www.kbv.de).

Für die Angaben zu den epidemiologischen Kennzahlen wird auf die Informationsbeschaffung in Abschnitt 3.2.3 verwiesen.

Die Patientenpräferenzstudie von RTI und der Universität Florida wurde im Auftrag von Janssen Cilag durchgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. AHMAD, A., FETZER, D., HAUBER, A., MOHAMED, A. & KAUF, T. 2011. Hepatitis C Virus Patient Preference Study: Final Results. Nicht veröffentlicht.
2. DEUFFIC-BURBAN, S., MATHURIN, P., POL, S., LARSEN, C., ROUDOT-THORAVALL, F., DESENCLOS, J.-C., DHUMEAUX, D. & YAZDANPANA, Y. 2011. The availability of direct acting antivirals (DAA) in 2012: A french model-based analysis of the increase number of patients treated for chronic HCV infection. Posterpräsentation, 46th Meeting of the European Association of the Study of the Liver (The International Liver Congress™), Berlin.
3. FRICKE, U. & ZAWINELL, A. 2011. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011* [Online]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Available: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd.htm> [Accessed 2011].
4. HÜPPE, D., ZEHNTNER, E., MAUSS, S., BOKER, K., LUTZ, T., RACKY, S., SCHMIDT, W., ULLRICH, J., SBRIJER, I., HEYNE, R., SCHOBER, A., JOHN, C., HEY, K. H., BOKEMEYER, B., KALLINOWSKI, B., MOLLER, B., PAPE, S., GUTMANN, M., ALSHUTH, U. & NIEDERAU, C. 2008. Epidemiologie der

- chronischen Hepatitis C in Deutschland – Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*, 46, 34-44.
5. INFORMATIONENSTELLE FÜR ARZNEIMITTELSPEZIALITÄTEN (IFA) GMBH 2011. IFA-Auftragsbestätigung, Auftr.-Nr. 1000284466, Frankfurt a.M.
 6. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.
 7. LAUER-FISCHER GMBH 2011. *Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen*, Fürth, 01. Oktober 2011.
 8. LETTMEIER, B., MUHLBERGER, N., SCHWARZER, R., SROCZYNSKI, G., WRIGHT, D., ZEUZEM, S. & SIEBERT, U. 2008. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 49, 528-36.
 9. ROCHE PHARMA AG 2011a. Fachinformation. Copegus® 200/400 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
 10. ROCHE PHARMA AG 2011b. Fachinformation. Pegasys® 135/180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
 11. ROSSOL, S. & KRAUTH, C. n.a. „Kosten einer HCV-Infektion“ - Endbericht des Projektes A. Kostensituation bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C-Virus Infektion in Deutschland unter Berücksichtigung der S3 Leitlinie 2010. Wissenschaftliches Projekt der Deutschen Leberstiftung.
 12. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANN, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M. M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
 13. SIEBERT, U. & SROCZYNSKI, G. 2003. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci*, 1, Doc07.
 14. SP EUROPE 2010a. Fachinformation. PegIntron® vorgefüllter Injektor, 50/80/100/120/150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Brüssel/Belgien: SP Europe.
 15. SP EUROPE 2010b. Fachinformation. REBETOL® 200 mg Hartkapseln. Brüssel/Belgien: SP Europe.
 16. STAHMEYER, J., KRAUTH, C., ABDELFATTAH, M., BERT, F. & ROSSOL, S. 2011. Guideline evaluation of costs related to chronic Hepatitis C and antiviral treatment strategies *Accepted Abstract at the 14th Annual European Congress of the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 2011*. Madrid.
 17. THEIN, H. H., YI, Q., DORE, G. J. & KRAHN, M. D. 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 48, 418-31.
 18. TOMCZKOWSKI, J., SCHREDER, H., GUTHOFF-HAGEN, S., SLAWIK, L. & FLEISCHMANN, J. 2010. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. *Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague*.
 19. WISSENSCHAFTLICHES INSTITUT DER AOK (WIDO). 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-

Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Hg. vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Available: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html.

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.

Aus der Fachinformation für INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

- Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Hepatitis C begonnen und überwacht werden.
- Der therapeutische Effekt von Telaprevir kann beeinträchtigt werden, wenn das Dosierschema (alle 8 Stunden) nicht eingehalten wird oder die Tabletten nicht zusätzlich zu einer Mahlzeit eingenommen werden.
- INCIVO® muss in Kombination mit Peginterferon alpha 2a oder 2b sowie Ribavirin gegeben werden. Die Behandlung soll über 12 Wochen erfolgen, gefolgt von einer unterschiedlich definierten Behandlung mit Peginterferon und Ribavirin. Eine Bestimmung der HCV-RNA mittels sensitivem Echtzeit-PCR-Assay soll in Woche 4 und 12 durchgeführt werden. Von den Ergebnissen dieser Tests wird die weitere Behandlungsdauer abhängig gemacht bzw. soll die Behandlung vorzeitig komplett oder teilweise abgebrochen werden.
- Die Telaprevir-Dosis sollte nicht reduziert oder unterbrochen werden. Bei Therapieabbruch darf keine neue Behandlung mit Telaprevir erfolgen.
- Die verschreibenden Ärzte müssen die Patienten über die Möglichkeit von schwerem Rash (Hautausschlägen) informieren und über deren Gefahren aufklären. Bei Auftritt oder Verschlechterung dieses unerwünschten Ereignisses sollen die Patienten unmittelbar den behandelnden Arzt informieren. Alle Hautausschläge sollen bis zu

deren Abklingen überwacht werden. Zusätzlich wird bei mittelgradigem Hautausschlag ($\leq 50\%$ der Körperoberfläche) das Hinzuziehen eines Dermatologen empfohlen. Schreitet der mittelgradige Hautausschlag weiter fort, ist das Absetzen von Telaprevir eine Handlungsoption; führt das zu keiner Besserung oder sogar zu einer weiteren Progression, wird die Unterbrechung der Ribavirin-Behandlung empfohlen. Bei schwerem Hautausschlag: ($>50\%$ der Körperoberfläche oder gleichzeitiges Auftreten deutlicher systemischer Symptome, Ulzerationen der Schleimhaut, Kokarden, Epidermisablösung) muss Telaprevir abgesetzt und ein Dermatologe hinzugezogen werden. Sollte dadurch keine Besserung erzielt werden, wird auch ein Absetzen von Ribavirin und/oder Peginterferon alfa empfohlen. Bei generalisiertem bullösen Exanthems, DRESS, Stevens-Johnson-Syndroms/toxischer epidermaler Nekrolyse, akuter generalisierter exanthematöser Pustulose oder Erythema multiforme müssen Telaprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin sofort abgesetzt und ein Dermatologe hinzugezogen werden.

- Das Auftreten von Anämie als unerwünschtes Ereignis bedingt die regelmäßige Untersuchung des Blutbildes (Hämoglobinwert). Bei Auftreten einer Anämie soll auch die Medikation von Ribavirin angepasst bzw. die Behandlung teilweise oder komplett unterbrochen werden; bei einem Absetzen von Ribavirin muss auch abgesetzt werden, das alleinige Absetzen von Telaprevir ist ebenfalls möglich..
- Aufgrund der Kombination mit Ribavirin und dessen im Tiermodell teratogenem bzw. embryozidem Potenzial wird auf die hierfür erforderlichen (mindestens 2 nicht hormonellen) schwangerschaftsverhütenden Maßnahmen sowohl für männliche als auch weibliche Patienten während und zwei Monate nach der Behandlung mit INCIVO® verwiesen. Zwei Monate nach Ende der Therapie mit INCIVO® kommt eine hormonelle Kontrazeption als eine der zwei erforderlichen Verhütungsmethoden in Frage.
- Aufgrund der Kombination mit Ribavirin und Peginterferon gelten deren Warnhinweise für Schwangerschaft. Die Behandlung mit INCIVO® wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen; bei Behandlung während der Stillzeit sollte abgestellt werden.
- Wird INCIVO® zusammen mit Arzneimitteln mit QT-Zeit verlängerndem Potenzial verschrieben, die gleichzeitig Substrate von CYP3A sind, sollen die Patienten regelmäßig unter Einbeziehung von EKG-Messungen überwacht werden.
- Die Elektrolytwerte sollen vor und während der Therapie mit Telaprevir überwacht und ggf. ausgeglichen werden.
- Vor Beginn der Therapie soll ein komplettes Blutbild (Differentialblutbild) angefertigt werden sowie die Bestimmung von Elektrolyten, Serum-Kreatinin, Leberfunktionstest, TSH und Harnsäurewert) bei allen Patienten durchgeführt werden und die Therapie nur bei definiert unauffälligen Werten begonnen werden.

Die hämatologischen und laborchemischen Untersuchungen sollen in definierten Abständen und bei klinischem Bedarf wiederholt werden

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Kontraindikationen:

- Die Therapie mit Telaprevir wird nur für Patienten mit dem HCV-Genotyp 1 empfohlen.
- Bei Patienten mit mittelgradiger (Child-Pugh B, Punkte 7-9) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C, Punkte ≥ 10) oder dekompenzierter Lebererkrankung wird die Behandlung mit INCIVO[®] nicht empfohlen.
- Bei Patienten mit vorbestehender Hypothyreose sollte eine Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie durchgeführt bzw. diese ggf. angepasst werden.
- Arzneimittel, die CYP3A oder P-Glykoprotein induzieren bzw. hemmen, reduzieren bzw. erhöhen die Plasmaspiegel von Telaprevir. Wirkstoffe, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen zu schweren und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen können, wie Herzrhythmusstörungen (z. B. Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Terfenadin), peripheren Vasospasmen oder Ischämien (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethylergometrin), Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin), verlängerter oder verstärkter Sedierung oder Atemdepression (z. B. Midazolam oral oder Triazolam oral) oder Hypotonie oder kardialer Arrhythmie (z. B. Alfuzosin und Sildenafil bei pulmonal-arterieller Hypertonie) dürfen nicht gleichzeitig mit INCIVO[®] eingenommen werden.
- Antiarrhythmika der Klasse Ia oder III (außer Lidocain i.v.)
- Rifampicin
- Johanniskraut
- Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital
- Dosisanpassungen sind für folgende gleichzeitig verabreichte Arzneimittel empfohlen: Lidocain (i.v.), Digoxin, Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin, Troleandomycin, Warfarin, Dabigatran, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Escitalopram, Trazodon, Domperidon, Ketoconazol, Itrakonazol, Posaconazol, Voriconazol, Colchicin, Rifabutin, Alprazolam, Midazolam (parenteral), Zolpidem, Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin, Verapamil, Dexamethason (systemisch), Fluticason (inhalativ/nasal), Budesonid (inhalativ/nasal), Bosentan, Ritonavir-Kombinationen mit Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir oder Lopinavir, Efavirenz, Tenofovir disoproxil fumarat, Ethinylestradiol, Norethindron,

Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Salmeterol, Methadon, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

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

Für Patienten, die in einer vorhergehenden Therapie kein Ansprechen auf die Therapie zeigten (Null-Responder), wird eine weitere (dritte) Bestimmung der HCV-RNA zwischen Woche 4 und 12 empfohlen (Janssen Cilag International NV, 2011).

Die empfohlenen Gesamt-Therapiedauern sind für die Patientengruppen unterschiedlich (vgl. Abschnitt 3.3.1).

Bei früheren Non-Respondern (partielle oder Null-Responder für Peginterferon alfa/Ribavirin) sollten auch schwache und mäßige CYP3A-Induktoren gemieden werden (Janssen Cilag International NV, 2011).

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Annex des EPAR zu INCIVO beschreibt zu implementierende Bedingungen bzw. Einschränkungen für den sicheren und effektiven Gebrauch des Arzneimittels und richtet sich sowohl an die einzelnen Mitgliedsstaaten als auch die pharmazeutischen Unternehmer. Die direkten verbindlichen Umsetzungsvorgaben im Zusammenhang Sicherheitsaspekten zu Hautreaktionen, resultieren aus dem im Rahmen des Zulassungsverfahrens durch den Antragsteller eingereichten Vorschlägen zur Risikominimierung (Risk Management Plan, s.Abschnitt 3.4.3)

Hierbei haben die Mitgliedsstaaten sicherzustellen, dass

- Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels umgesetzt werden
- vor der Vermarktung des Produkts in ihrem Gebiet mit dem Inhaber der Genehmigung für das Verkehrbringen eine Einigung über das endgültige Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal erzielen wird

- allen Ärzten, die INCIVO voraussichtlich verordnen oder anwenden werden, durch den pharmazeutischen Unternehmer ein Informationspaket zur Verfügung gestellt wird, das folgende Informationen enthält:
 - die Fachinformation (Summary of Product Characteristics),
 - die Gebrauchsinformation (Patient Information Leaflet),
 - die Information für Ärzte (Physician Leaflet), die folgende Kernelemente beinhalten sollte:
 - Sicherheitsdaten zu den Nebenwirkungen Hautausschlag (Rash) und schwere Hautreaktionen aus klinischen Studien der Phase II und III,
 - Inzidenz von Hautausschlag (Rash) und schweren Hautreaktionen,
 - Einteilung und Behandlung von Hautausschlag (Rash) und schweren Hautreaktionen, insbesondere in Hinblick auf Kriterien zum Fortsetzen oder Abbrechen der Therapie sowie zu anderen Behandlungskomponenten,
 - Bilder von Hautausschlag (rash) entsprechend der Einstufung nach unterschiedlichen Schweregraden.

Die oben aufgeführten Bedingungen sind Teil des EPARs bzw. der CHMP Opinion und waren als unmittelbare Voraussetzung für die Markteinführung von INCIVO seitens des pharmazeutischen Unternehmers in Absprache mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte zu implementieren und wurden entsprechend umgesetzt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 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.

Hierbei wird hinsichtlich des Sicherheitsaspektes unterschieden zwischen identifizierten und potentiellen Risiken sowie Aspekten der aktuellen Datenlage, wie u.a. bei Kindern, unter Einbeziehung geplanter weiterer Pharmakovigilanz spezifischer Aktivitäten.

Tabelle 3-W: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung dieser Maßnahmen

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
Identifizierte Risiken		
Hautausschlag (Rash) und schwerwiegende Hautreaktionen	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet detaillierte Empfehlungen zum Monitoring sowie Management von Hautausschlägen (wie Rash) bzw. listen in Kap. 4.8 die entsprechenden Nebenwirkungen mit Hautbeteiligung auf.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Teilnahme an EU RegiSTAR Studie (Monitoring/Charakterisierung schweren Hautreaktionen) im Zusammenhang bei mit INCIVO behandelten Patienten.</p> <p>Standard Fragebogen zur Nachverfolgung bei Verdachtsfällen zu Hautreaktionen</p> <p>GWAS geplant zwecks Identifizierung potentieller genetischer Risikofaktoren bei schweren kutanen Hautreaktionen</p> <p>Weitere Evaluierung/Analyse von Hautreaktionen in laufender Studie (C211), Evaluierung von Hautreaktionen in Studien mit Co-Infizierten Patienten</p> <p>Schulungsmaterial mit Fokus auf Hautreaktionen und deren Management erstellt in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) für Ärzte (s. auch EPAR Anforderungen)</p>	<p>Umgesetzt</p> <p>Geplant</p> <p>Umgesetzt</p> <p>Geplant</p> <p>Fortlaufend Fortlaufend bzw. geplant</p> <p>Umgesetzt</p>
Anämie	<p>In Kap. 4.4 der Fachinformation bezieht sich auf Anämien und empfiehlt die Messung des Hämoglobinspiegels vor Behandlungsbeginn (Baseline), das Monitoring des Hämoglobinwertes während der INCIVO®-Behandlung und enthält Leitlinien zum Therapieabbruch von INCIVO® oder Ribavirin.</p> <p>Anämie ist in Kap. 4.8 als Nebenwirkung aufgelistet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: derzeit keine</p>	Umgesetzt
Lymphopenie	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet Empfehlungen zur hämatologischen Untersuchungen vor und während der INCIVO®-Behandlung.</p> <p>Lymphopenie ist in Kap. 4.8 als Nebenwirkung aufgelistet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Hämatologische Analysen in Studie C211 und geplanter Studie bei Co-Infizierten Patienten</p>	<p>Umgesetzt</p> <p>Fortlaufend bzw. geplant</p>
Thrombozytopenie	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet die Empfehlungen, vor Therapiebeginn Thrombozyten zu bestimmen und durch hämatologische Tests während der INCIVO®-Behandlung zu überwachen.</p> <p>Thrombozytopenie ist in Kap. 4.8 als Nebenwirkung aufgelistet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>	Umgesetzt
Erhöhter Kreatininwert	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet die Empfehlung, vor Therapiebeginn die Kreatinin-Clearance zu bestimmen und das Monitoring durch Laboruntersuchungen während der INCIVO®-Behandlung zu gewährleisten.</p> <p>Ein erhöhter Kreatininwert ist in Kap. 4.8 als Nebenwirkung aufgelistet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Kontinuierliches Monitoring/Auswertung in laufenden bzw. geplanten klinischen Studien</p> <p>In vitro-Studie: Effekt von Telaprevir auf das OCT2 Kreatinin-Transporter Protein</p>	<p>Umgesetzt</p> <p>Fortlaufend bzw. geplant</p> <p>Geplant</p>
Hypothyreose	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet die Empfehlung vor Therapiebeginn die Schilddrüsenfunktion adäquat zu kontrollieren. TSH-Werte sollten durch Laboruntersuchungen vor Therapiebeginn bestimmt sowie während der Behandlung überwacht werden. Die Behandlung ist klinisch angemessen zu gestalten; eine Anpassung der Behandlung von Patienten mit bereits vorliegender Hypothyreose kann dabei notwendig sein.</p> <p>Hypothyreose ist in Kap. 4.8 als Nebenwirkung aufgelistet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: derzeit keine</p>	Umgesetzt
Hyperurikämie	<p>Kap. 4.4 der Fachinformation beinhaltet die Empfehlung, vor Therapiebeginn den Harnsäurespiegel zu bestimmen und durch Labor-Untersuchungen während der</p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
Anwendung bei mittlerer Leberinsuffizienz	Kapitel 4.2 und 4.4 der Fachinformation geben an, dass eine INCIVO®-Dosisanpassung bei Hepatitis C Patienten mit einer leichten Leberinsuffizienz nicht notwendig ist (Child-Pugh A, 5-6 Punkte). INCIVO® wird nicht für Patienten mit einer mittleren bis schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh B oder C, $7 \leq$ Punkte) oder dekompenzierten Leberkrankheit empfohlen. Zusätzliche Aktivitäten: Evaluierung pharmakokinetischer Daten, Sicherheit, Verträglichkeit im Rahmen einer klinischen Studie bei Nicht mit HCV infizierten Patienten mit mittlerer Leberinsuffizienz.	Umgesetzt Geplant
Anwendung bei Lebertransplantation	Kapitel 4.4 der Fachinformation gibt an, dass keine klinischen Daten zur INCIVO®-Anwendung bei Patienten vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder bei Patienten mit anderen Transplantationen in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin vorhanden sind. Zusätzliche Aktivitäten: Klinische Studie: Anwendung von Telaprevir nach Lebertransplantation bei Patienten mit CHCV, Genotyp I. Evaluierung einer Drug Utilisation Studie	Umgesetzt Geplant Geplant
Anwendung bei mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz	Kapitel 4.2 und 4.4 der Fachinformation geben an, dass wegen unzureichend bekannter Sicherheit und Wirkung die INCIVO®-Behandlung bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) oder bei Patienten mit Hämodialyse nicht empfohlen wird. Zusätzliche Aktivitäten: derzeit keine	Umgesetzt
Anwendung bei HCV/HBV Komorbidität	Kapitel 4.4 der Fachinformation gibt an, dass keine klinischen Daten zur INCIVO®-Behandlung bei Patienten mit HCV/HBV Komorbidität vorhanden sind. Zusätzliche Aktivitäten: Drug Utilisation Studie bei Co-Infizierten Patienten	Umgesetzt Geplant
Anwendung bei anderen HCV-Genotypen	Kapitel 4.4 der Fachinformation gibt an, dass nicht ausreichend klinische Daten für Patienten mit HCV-Genotypen (außer Genotyp 1) zur INCIVO®-Behandlung vorliegen. Folglich wird die INCIVO®-Behandlung für Patienten mit Nicht-Genotyp 1 HCV nicht empfohlen. Zusätzliche Aktivitäten: derzeit keine	Umgesetzt
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Kapitel 4.4 und 4.6 der Fachinformation beinhalten Hinweise zur Notwendigkeit der Vermeidung einer Schwangerschaft und des Stillens während der INCIVO®-Behandlung sowie Empfehlung zur Empfängnisverhütung während der INCIVO®-Behandlung. Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten: Einschließlich der Nachverfolgung von Expositionen mit Telaprevir während der Schwangerschaft, sowie Verlaufsdocumentation. Weiterleitung an Ribavirin Schwangerschaftsregister	Umgesetzt Umgesetzt bzw. fortlaufend Fortlaufend
Erneute Anwendungen von Telaprevir	Kapitel 4.2 und 4.4 der Fachinformation geben an, dass keine klinischen Daten von erneut behandelten Patienten vorliegen, bei denen die HCV NS3-4A protease-inhibitorbasierte Therapie versagte. Zusätzliche Aktivitäten: derzeit keine	Umgesetzt
Medikamenteninteraktion	Kapitel 4.3 der Fachinformation listet Medikamente auf, für die eine gleichzeitige Gabe mit INCIVO® kontraindiziert ist, vermieden werden sollte oder ein spezifisches Monitoring verlangt und bietet eine tabellarische Zusammenfassung bewährter und anderer potentiell bedeutender Medikamenteninteraktionen. Zusätzliche Aktivitäten: Kontinuierliche Evaluation durch geplante in-vitro Studien	Umgesetzt Geplant

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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.

In Abschnitt 3.3.1 und folgenden wurden eingehend die erforderlichen Verlaufskontrollen, insbesondere der Bestimmung der HCV-RNA, und die davon abhängig zu machenden Modifikationen der Gesamt-Therapiedauer beschrieben. Diese Angaben ergeben sich im Wesentlichen aus den Fachinformationen für INCIVO[®], PEGASYS[®] und COPEGUS[®] bzw. der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion (Sarrazin et al., 2010).

Ein vorzeitiger teilweiser oder kompletter Abbruch der Behandlung wird ebenfalls von der Bestimmung der HCV-RNA unter der Therapie abhängig gemacht. Folgende Stopp-Kriterien (Richtlinien zum Abbruch der Behandlung mit INCIVO[®], Peginterferon alfa und Ribavirin laut Fachinformation INCIVO[®]) sind dabei anzuwenden:

- HCV-RNA >1.000 IU/ml in Woche 4: Abbruch der kompletten Behandlung
- HCV-RNA >1.000 IU/ml in Woche 12: Abbruch der kompletten Behandlung (Behandlung mit Telaprevir ist bereits abgeschlossen)
- HCV-RNA nachweisbar in Woche 24 oder 36: Abbruch der kompletten Behandlung (Behandlung mit Telaprevir ist bereits abgeschlossen)

Im Rahmen der identifizierten Risiken mit Fokus auf Hautreaktionen und deren Management wurde wie weiter oben dargelegt die Erstellung und Aussendung von Schulungsmaterialien für potentielle ärztliche Verordner beauftragt. Alle weiteren identifizierten und potentiellen Risiken werden in den entsprechenden informativen Texten (Fachinformation) als derzeit ausreichend adressiert erachtet. Wie jedoch oben beschrieben, beinhalten die weiteren Pharmakovigilanz-Aktivitäten fortlaufende und geplante Evaluierungen und Analysen bei der Mehrheit der aufgeführten Risiken.

Adhärenz

Die Kombinationstherapie von Hepatitis C mit Telaprevir, pegyliertem Interferon und Ribavirin ist komplex und erfordert über einen Zeitraum von 24 oder 48 Wochen ein aktives Mitwirken des Patienten. Voraussetzung für ein optimales Therapieansprechen ist die gute Behandlungstreue (Adhärenz).

In den ersten 12 Wochen der Therapie nehmen Patienten 750 mg Telaprevir als Filmtablette (2 Tabletten a 375mg) alle acht Stunden mit Wasser und zusammen mit einer Mahlzeit ein. Zusätzlich wird pegyliertes Interferon einmal wöchentlich subkutan injiziert. Dazu nehmen Patienten zweimal täglich Ribavirin oral in einer gewichtsabhängigen Dosierung ein. Ab

Woche 13 wird die Therapie ohne die Gabe von Telaprevir fortgesetzt. Interferon und Ribavirin werden je nach virologischem Therapieansprechen noch weitere 12 oder 36 Wochen verabreicht.

Um die Patienten sowie die an der Therapie Beteiligten während der gesamten Behandlungsdauer gezielt zu unterstützen und ihnen Hilfestellungen an die Hand zu geben, hat Janssen Cilag in Zusammenarbeit mit Experten ein integriertes Begleitprogramm entwickelt. Es ist gegliedert in Maßnahmen für die Zeit der Diagnose, vor und während der Therapie sowie für übergreifende Initiativen. Modular aufgebaut orientiert es sich am individuellen Patientenbedarf.

Initiativen für Patienten: Erhält ein Patient die Diagnose Hepatitis C und die Verordnung von Telaprevir, sollen ihm umfangreiche Informationen zur Indikation und zum Umgang mit der Erkrankung bereit gestellt werden können. Dieses Angebot ist sowohl gedruckt als auch über ein passwortgeschütztes Internet-Portal verfügbar. Patienten können einerseits die Informationen über den Arzt oder Apotheker erhalten. Darüber hinaus ist jeder Telaprevir-Packung ein Infoblatt mit Hinweisen zum Passwort-geschützten Online-Portal und den dort verfügbaren Informationen beigelegt.

Patienten lassen sich in verschiedene Adhärenztypen einteilen, die einer unterschiedlichen Ansprache bedürfen. Diese Differenzierung erfolgt mit Hilfe eines kurzen Fragebogens, den Patienten entweder in der Arztpraxis unter Anleitung der Sprechstundenhilfe (Nurse) oder direkt auf der Internetplattform ausfüllen können. Je nach Adhärenztyp sind spezielle Starterpakete definiert, die der Arzt dem Patienten an die Hand geben kann bzw. die bei Online-Analyse dem Patienten postalisch zugesendet werden.

Zum integrierten Begleitprogramm gehört auch ein Reminder-Service, für den sich Patienten einschreiben können, der alle acht Stunden an die Tabletteneinnahme erinnert. Hier stehen verschiedene Formate (SMS, Wecker/Uhr, App, Aufkleber) zur Verfügung. Um den Therapiealltag zu dokumentieren, erhält der Patient auch die Möglichkeit, ein Therapietagebuch anzufordern oder dieses direkt über die Online-Plattform zu führen.

Darüber hinaus erhalten interessierte Patienten spezielle Rezept- und Ernährungshinweise, um abwechslungsreiche Ideen für mögliche Mahlzeiten begleitend zur Tabletteneinnahme zu geben. Auf Wunsch können sich Patienten auch für eine Hotline anmelden: Ein Vollzeit-Therapiebegleiter ruft die eingeschriebenen Patienten regelmäßig an.

Schulungsmaterialien für Therapeuten: Neben den Schulungsmaterialien mit Fokus auf Auftreten und Management von Hautreaktionen können die behandelnden Ärzte auf eine speziell entwickelte Arzt-Patienten-Broschüre zur Vorbereitung des Therapieplanungsgespräches mit dem Patienten zurückgreifen. Darin werden u.a. die Themen Aufklärung, Motivation, Zielvereinbarung und Umgang mit der Erkrankung im sozialen Umfeld behandelt.

Für den spezifischen Informationsbedarf und zu verschiedenen Themen werden in Kooperation mit Partnern diverse Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Nurses entwickelt, wobei das Schulungsmaterial für die sichere Anwendung von INCIVO mit Fokus auf Hautreaktionen schwerpunktmäßig intergriert ist.

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

Bei Null-Respondern in einer vorherigen Behandlung wird ein Behandlungsabbruch empfohlen, wenn die HCV-RNA in Woche 4, 12 oder bei dem für diese Patientengruppe zusätzlich empfohlenen Test >1.000 IU/ml ist.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden die Fachinformationen für INCIVO® (Janssen Cilag International NV, 2011) sowie für die Präparate PEGASYS® (Roche Pharma AG, 2011b, SP Europe, 2010a) und COPEGUS® (Roche Pharma AG, 2011a, SP Europe, 2010b) herangezogen. Für die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Telaprevir wurde der EPAR für INCIVO® (European Medicines Agency (EMA), 2011) sowie der aktuelle Risk Management Plan herangezogen. Ergänzende Informationen wurden der S3-Leitlinie entnommen (Sarrazin et al., 2010).

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2011. Assessment report. INCIVO. Telaprevir. Procedure No. EMEA/H/C/002313. London/UK.
2. JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV 2011. Fachinformation. INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Beerse/Belgien: Janssen Cilag International NV.
3. ROCHE PHARMA AG 2011a. Fachinformation. Copegus® 200/400 mg Filmtabletten. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
4. ROCHE PHARMA AG 2011b. Fachinformation. Pegasys® 135/180 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze. Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.
5. SARRAZIN, C., BERG, T., ROSS, R. S., SCHIRMACHER, P., WEDEMEYER, H., NEUMANN, U., SCHMIDT, H. H., SPENGLER, U., WIRTH, S., KESSLER, H. H., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., FERENCI, P., VOGEL, W., MORADPOUR, D., HEIM, M., CORNBERG, M., PROTZER, U., MANNS, M. P., FLEIG, W. E., DOLLINGER, M.

- M. & ZEUZEM, S. 2010. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*, 48, 289-351.
6. SP EUROPE 2010a. Fachinformation. PegIntron® vorgefüllter Injektor, 50/80/100/120/150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Brüssel/Belgien: SP Europe.
 7. SP EUROPE 2010b. Fachinformation. REBETOL® 200 mg Hartkapseln. Brüssel/Belgien: SP Europe.