

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

Chronische Hepatitis C

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Stand: 17.01.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	54
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	106
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	114
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	117
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	117
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	119
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	131
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	132
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	136
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	136
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	136

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Wirkstoffe und entsprechende Produkte sowie deren Anwendungsgebiete in Bezug auf eine Behandlung der chronischen Hepatitis C	18
Tabelle 3-2: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland	37
Tabelle 3-3: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland	39
Tabelle 3-4: Gemeldete (2003 bis 2012) und geschätzte (2013 bis 2018) Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2018*	42
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-7: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, der Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, der Sofosbuvir-basierten Regime und Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika	61
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittskosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	98
Tabelle 3-15: 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)	99
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	108
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	132
Tabelle 3-18: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan	133
Tabelle 3-19: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	135

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der HCV-Genotypen innerhalb verschiedener Altersgruppen.....	26
Abbildung 3-2: Ergebnisse zum Überleben für Patienten mit CHC und fortgeschrittener hepatischer Fibrose, die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) erreichen bzw. nicht (without SVR) – dargestellt für die Gesamtmortalität, die leberbezogene-Mortalität oder Lebertransplantation, das Hepatozelluläre Karzinom und Leberversagen	31
Abbildung 3-3: Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2018	43
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten in den verschiedenen Patientengruppen.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95% KI	95%-Konfidenzintervall
BOC	Boceprevir
BOC/PEG/RBV	Kombination aus Boceprevir, Peginterferon alfa-2 und Ribavirin
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	direkt wirkende antivirale Substanz
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
MwSt	Mehrwertsteuer
PEG	Peginterferon alfa-2(a)
PEG/RBV	Kombination aus Peginterferon alfa-2a und Ribavirin
P-gp	P-Glykoprotein
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
RVR	Rasches virologisches Ansprechen
SGB	Sozialgesetzbuch

SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
SOF	Sofosbuvir
SOF/PEG/RBV	Kombination aus Sofosbuvir, Peginterferon alfa-2a und Ribavirin
SOF/RBV	Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen
TE	therapieerfahren
TN	therapienaiv
TSH	Thyreotropin
TVR	Telaprevir
TVR/PEG/RBV	Kombination aus Telaprevir, Peginterferon alfa-2 und Ribavirin
W	Woche(n)
WHO	World Health Organisation

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.

Sofosbuvir wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet. Für die CHC-Therapie wird derzeit eine Kombination von Sofosbuvir entweder mit Ribavirin oder mit Ribavirin und Peginterferon alfa empfohlen. Somit wird erstmals die CHC-Behandlung ohne Interferon möglich. Vor diesem Hintergrund und unter Anwendung der Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich das vorliegende Dokument auf folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Für **Genotyp 1** (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) die Triple-Therapie (Kombination aus einem Protease-Inhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin)
 - Für Genotyp 1 (therapienaive Patienten mit Zirrhose) die duale Therapie (Peginterferon und Ribavirin) und die Triple-Therapie (Kombination aus einem Protease-Inhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin)

- Für **Genotyp 2-6** (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin.
- Bei Patienten mit CHC (Genotyp 1-6), die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht (mehr) geeignet sind und denen heute keine Therapieoption zur Verfügung steht, ist Best Supportive Care (BSC)* die zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC entspricht dem, was im Dossier als keine antivirale Therapie betrachtet wird.

*Definition „Best Supportive Care“

Best Supportive Care (BSC) wird allgemein als Therapie definiert, welche eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).

Im Therapiegebiet der CHC wird unter BSC verstanden, dass keine antivirale Therapie erfolgt. BSC beinhaltet alle Maßnahmen, die die Krankheitsprogression hinauszögern oder Komplikationen vermeiden. Hierzu zählt beispielsweise die Vermeidung leberschädigenden Verhaltens (z.B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, etc.). Letztlich ist jedoch mit der Ausbildung einer Zirrhose zu rechnen, die zu weiteren Komplikationen (z.B. Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie) führen kann. Die Behandlung dieser Komplikationen erfolgt entsprechend den aktuellen Standards, wobei auch operative Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen können. Das Spektrum reicht von Shunt-Operationen bei portalem Hochdruck, operativer Behandlung von Ösophagus-Varizen, bis hin zu einer Lebertransplantation bei Leberversagen oder hepatozellulärem Karzinom.

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 2013 B-048) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am **7. August 2013** stattgefunden. Im Vorfeld des Beratungsgesprächs hatte Gilead entsprechend den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und Verfahrensordnung des G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie beantragt:

- für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion die Triple-Therapie als Kombination aus einem Protease-Inhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin;

- für Patienten mit HCV-Genotyp-2-6-Infektion die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin;
- für Patienten mit HCV-Genotyp-1-6-Infektion, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet oder die Therapieversager sind und denen heute keine Therapieoption zur Verfügung steht, Best Supportive Care (BSC).

Der G-BA hat im Beratungsgespräch folgende hiervon abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Für Patienten mit HCV-Genotyp-1-6-Infektion (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin.

Für Patienten mit HCV-Genotyp-1-6-Infektion, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet oder die Therapieversager sind und denen heute keine Therapieoption zur Verfügung steht, hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zum damaligen Zeitpunkt wurde dies mit der unklaren Formulierung des Anwendungsgebiets begründet – es sei noch unklar, ob eine Interferon-freie Therapie von der Zulassung wirklich umfasst sein werde.

Vor dem Hintergrund der von Gilead im Rahmen des Beratungsprozesses vorgetragenen Argumente bezüglich der Triple-Therapie für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und BSC für Patienten mit HCV-Genotyp-1-6-Infektion ohne Therapieoption fand **Ende August 2013 eine weiterführende Beratung im Unterausschuss Arzneimittel** statt.

- Im Ergebnis dieser weiteren Beratung wurde die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Genotyp 1 (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) vom G-BA geändert: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nunmehr die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) *oder* die Triple-Therapie [Kombination aus einem Protease-Inhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin].

Ergänzend wurde vom G-BA festgelegt, dass die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen sind, und eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren vorzunehmen ist.

Weiter wurde vom G-BA festgelegt, dass für zwei Subpopulationen des Genotyp 1 (therapienaive Patienten mit Zirrhose und Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion) nicht die optionale Wahl (duale Therapie oder Triple-Therapie) gilt, sondern allein die duale Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Als Grund wurde angegeben, dass die bisherigen klinischen Daten der Protease-Inhibitoren keine Überlegenheit der Triple-Therapie für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegten und für Patienten

mit einer HIV-Ko-Infektion bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vorlägen.

Für Genotyp 2-6 (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) bestätigt.

Für die Patientengruppe „Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet oder die Therapieversager sind“ hat der G-BA weiterhin keine Notwendigkeit zur Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Der G-BA begründete seine Position erneut damit, dass zum Zeitpunkt der Beratung vor dem Hintergrund der offenen Formulierung des Anwendungsgebiets von Sofosbuvir unklar sei, welche Kombinationen von der Zulassung umfasst sein werden. Darüber hinaus sei die Darstellung eines möglichen Zusatznutzens einer Interferon-freien Therapie innerhalb der bestimmten Patientengruppen möglich, zum Beispiel durch verringerte Nebenwirkungen oder Therapieabbrüche.

Am 21. November 2013 hat das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsagentur EMA eine positive Empfehlung (positive opinion) für Sovaldi (Sofosbuvir) gegeben und das von Gilead beantragte Anwendungsgebiet vollumfänglich bestätigt (dieses Anwendungsgebiet war dem G-BA im Rahmen des Beratungsverfahrens eingereicht worden). Entsprechend der CHMP-Empfehlung umfasst das Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C. Das Anwendungsgebiet ist somit unabhängig vom Genotyp, der Subpopulation (Ko-Infizierte, Zirrhotiker, Lebertransplantantierte) oder dem Status der Vorbehandlung (therapienaiv und therapieerfahren) definiert. Das CHMP führt aus, dass mit Sovaldi die erste Interferon-freie Therapieoption zur Verfügung steht. Somit können nunmehr Patienten behandelt werden, die für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Interferon haben.

Somit wurde durch das CHMP klargestellt, dass eine Interferon-freie Therapie von der Zulassung umfasst ist und sich die Indikation darüber hinaus auch auf Patienten, die keine weitere Therapieoption haben, bezieht. Daraufhin hat Gilead mit Schreiben vom 25. 11. 2013 den G-BA erneut gebeten, für die Patienten mit CHC, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht (mehr) geeignet oder Therapieversager ohne weitere Therapieoption sind, Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen. Da für diese Patienten heute keine (weitere) antivirale Therapie zur Verfügung steht, ist die Festlegung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie aus formalen, Dossier-technischen Gründen notwendig, da sonst kein Messparameter definiert ist, um für diese Patientenpopulationen einen Zusatznutzen berechnen und ableiten zu können.

Mit Schreiben vom 11. Dezember 2013 teilte der G-BA Gilead mit, dass er wiederum keine zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patienten bestimmen werde. Begründet wurde dies damit, dass hinsichtlich der Betrachtung der Kontraindikationen für Interferon festgestellt wurde, dass größere Übereinstimmungen mit denen von Ribavirin vorlägen und somit die Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin bei vielen dieser Patienten ebenfalls nicht zur Anwendung kommen könne. Auch könne auf Basis der CHMP-Empfehlung für die Patien-

tengruppen „Interferonunverträglichkeit“ und „Therapieversager“ nicht abschließend bewertet werden, ob diese Patienten von der Zulassung umfasst seien. (2),(3).

Das CHMP geht jedoch über den Begriff der Kontraindikationen hinaus und definiert die entsprechenden Patienten als solche, die für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Interferon haben.

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.

Das G-BA Beratungsgespräch hat in drei Aspekten zu unterschiedlichen Auffassungen und damit Festlegungen geführt, die jedoch nach Meinung von Gilead für die Darstellung des angemessenen Zusatznutzens relevant sind. Bei den folgenden Patientenpopulationen wird Gilead deshalb von der Festlegung bzw. Nicht-Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie von der Position des G-BA abweichen und diese ergänzen:

- 1. HCV-Genotyp-1-Infektion: Keine Berücksichtigung von Prognosefaktoren**
- 2. Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose: Zusätzliche Darstellung der Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie**
- 3. Darstellung der Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind vs. Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie.**

Ad 1) HCV-Genotyp-1-Infektion: Keine Berücksichtigung von Prognosefaktoren

Der G-BA hat bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die HCV-Genotyp-1-Infektion den Zusatzvermerk angebracht, dass die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen sind, und eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren vorzunehmen ist. Weitere Hinweise, wie genau dies im Dossier zu berücksichtigen ist, gab der G-BA nicht (3).

Gilead hat diesen Sachverhalt bewertet und stellt Folgendes fest: Die Berücksichtigung von günstigen Prognosefaktoren ist bei der Abwägung des Einsatzes einer Triple-Therapie, die naturgemäß vor Therapiebeginn zu erfolgen hat, nicht möglich, weil laut Angaben der Fachinformationen (4),(5),(6),(7) die Prognosemöglichkeiten für den Erfolg bzw. Nicht-Erfolg einer Therapie erst auf Basis des virologischen Ansprechens während der bereits laufenden Behandlung gegeben sind. Des Weiteren können Prognosefaktoren in Bezug auf Patientenzahlen und vor dem Hintergrund der Studiendesigns nicht entsprechend operationalisiert werden.

Beim Einsatz von Sofosbuvir werden künftig Parameter wie die Viruslast vor Behandlungsbeginn, eine vorliegende Zirrhose und der IL28B-Status, keine Bedeutung für die Therapieentscheidung für Sofosbuvir haben (8). Die komplexen und unterschiedlichen Stoppregeln bisheriger Therapiealgorithmen werden bei Sofosbuvir ebenfalls entfallen (4),(5),(6),(7),(9). Da während der Behandlung mit Sofosbuvir mehr als 99% der Patienten zu Woche 4 auf die Therapie ansprechen (on-treatment response) und weniger als 1% der Patienten keinen on-treatment-response hatten, ist bei Therapie mit Sofosbuvir keine Stoppregel erforderlich (10).

Prognosefaktoren werden deshalb im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Weitere Erläuterungen zu den Prognosefaktoren

Prognosefaktoren wurden erstmals in der Ära der dualen Therapie etabliert und sollen dazu führen, Aussagen über den möglichen Therapieerfolg zu treffen. Man unterscheidet zwischen günstigen und ungünstigen Prognosefaktoren, die sowohl vor als auch während der Therapie eine wichtige Entscheidungsgrundlage für den Beginn bzw. die Fortführung einer Behandlung bilden.

Als Prognosefaktoren gelten u.a. die folgenden Parameter: HCV-Genotyp; Ausgangsviruslast; virologisches Ansprechen zu Woche 4 und 12 der laufenden Behandlung (on-treatment); Fibrosegrad; IL28B Genotyp (ein genetischer Polymorphismus im IL28B Gen). Ebenfalls prognoserelevant sind soziale Faktoren, die Auswirkungen auf die erforderliche Therapietreue des Patienten haben können. Dazu zählen die familiäre und berufliche Situation oder ein möglicher Alkoholkonsum (11).

Prognosefaktoren gelten sowohl für die duale als auch die Triple-Therapie. Günstige Prognosefaktoren (niedrige Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn, günstiger IL28-B(CC)-Genotyp, keine fortgeschrittene Fibrose, virologisches Ansprechen zu Woche 4 und 12 der laufenden Therapie) sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, dass die Patienten auf die HCV-Therapie ansprechen und somit geheilt werden können (4),(5),(6),(7). Im Gegensatz dazu ist die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie (anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR) bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren gering.

In den Fachinformationen beider Peginterferone basieren die Aussagen zur Prognosemöglichkeit auf dem HCV-Genotyp und dem virologischen Ansprechen während der bereits laufenden Behandlung, d.h. in Behandlungswoche 4, 12 oder 24 (4),(5). Auch die Fachinformationen der beiden Protease-Inhibitoren Victrelis® (Wirkstoff: Boceprevir) und

Incivo® (Wirkstoff: Telaprevir), die ausschließlich für die Behandlung einer HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen sind, nennen das virologische Ansprechen zu bestimmten Zeitpunkten während der laufenden Behandlung als Parameter, um die Erfolgsaussichten der weiteren Therapie abschätzen zu können (6),(7).

Auf Basis der Fachinformationen müssen also in jedem Fall immer erst Informationen über das virologische Ansprechen während der bereits initiierten Behandlung vorliegen, um eine Prognosemöglichkeit für ein Ansprechen bzw. Nicht-Ansprechen auf die Therapie zu haben. Daher besteht auf Basis der Fachinformationen der pegylierten Interferone und der Protease-Inhibitoren keine Möglichkeit, bereits *vor* Therapiebeginn Patienten zu identifizieren, die von einer dualen Therapie profitieren werden. Darüber hinaus ist im Kontext einer *Abwägung der Notwendigkeit einer Triple-Therapie* bei einer Therapieentscheidung zugunsten einer Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir zu berücksichtigen, dass in der Fachinformation bei Telaprevir das Konzept eines sofortigen Beginns der Triple-Therapie verfolgt wird, während bei Boceprevir zunächst eine 4-wöchige Vorbehandlung mit einer dualen Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin stattfindet (6),(7).

Obwohl ausdrücklich nicht Gegenstand der Fachinformationen beider Protease-Inhibitoren soll an dieser Stelle aus Gründen der Vollständigkeit auf Folgendes hingewiesen werden: Bei nicht vorbehandelten Patienten mit günstigen Voraussetzungen für ein rasches virologisches Ansprechen (RVR) auf eine Peginterferon/Ribavirin Therapie (d. h. keine fortgeschrittene Fibrose, HCV RNA < 600 000 – 800 000 IU/ml, günstiger IL28B-Genotyp) kann auch primär eine alleinige Therapie mit Peginterferon plus Ribavirin erwogen werden. Dies sollte individuell mit dem Patienten besprochen werden (12). Allerdings zeigen Daten aus dem Versorgungsalltag, dass die Bestimmung des IL28B-Status nur in geringem Umfang (<30%) durchgeführt wird (13),(14),(15),(16).

Ad 2) Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose: Zusätzliche Darstellung der Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Während der G-BA für **Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion** (therapienaive und therapieerfahrene Patienten) die duale Therapie *oder* die Triple-Therapie als optional wählbare Therapie definiert, legt er für therapienaive Patienten mit Zirrhose (aufgrund einer Nicht-Überlegenheit der Triple-Therapie) und für Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion (aufgrund der beschränkten Datenlage für eine Triple Therapie) allein die duale Therapie fest. Des Weiteren sollen auch hier die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren berücksichtigt und eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren vorgenommen werden.

Primär ist festzustellen, dass beide Begründungen (Nicht-Überlegenheit der Triple-Therapie sowie eine beschränkte Datenlage) zur Festlegung der dualen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht auf den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und der Verfahrensordnung des G-BA basieren können. Weder die bestehende Datenlage noch die Überle-

genheit von Daten stellten bisher bei der Festlegung von zweckmäßigen Vergleichstherapien eine Rolle. Von daher ist die hier getroffene Festlegung als nicht verfahrenskonform einzustufen.

Bei der dualen Therapie von Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion handelt es sich um den alten Therapiestandard, der aufgrund des aktuellen Standes der medizinischen Erkenntnisse und nach Erteilung der Zulassungen für die Protease-Inhibitoren 2011 durch die Triple-Therapie als neuen Therapiestandard abgelöst wurde. Die Triple-Therapie stellt entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse die bevorzugte Therapieoption für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion dar.

Die duale Therapie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für die beiden Subpopulationen von Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion – therapienaive Patienten mit Zirrhose und Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion – entspricht nicht den international überarbeiteten medizinischen Leitlinien (17),(18),(12),(19),(20) und widerspricht den vom G-BA getroffenen Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen von Boceprevir/Telaprevir, in denen diesen Patientenpopulationen ebenfalls ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen – weil Ausmaß auf Grund der Datenlage unbestimmt – attestiert wurde (21),(22). Nach den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und der Verfahrensordnung des G-BA hätte für beide Patientenpopulationen ebenfalls die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zumindest optional bestimmt werden müssen. Gilead wird vor diesem Hintergrund die Festlegung des G-BA ergänzen und für therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose zusätzlich zur dualen Therapie auch die Triple-Therapie im Dossier darstellen, da gerade hier die Überlegenheit der Triple-Therapie eindrücklich gezeigt werden kann.

Gilead wird innerhalb der Population von Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion als zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive Patienten mit Zirrhose zusätzlich auch die Triple-Therapie darstellen.

Die Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Gilead erfolgte gemäß der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und der Verfahrensordnung des G-BA:

- **Für Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion sind die folgenden Therapien zugelassen (Kriterium 1):** Zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion stehen in Deutschland die Wirkstoffe Interferon alfa (2a bzw. 2b), Peginterferon alfa (2a bzw. 2b), Ribavirin, Boceprevir und Telaprevir zur Verfügung. Mit Ausnahme der Interferone dürfen alle Wirkstoffe nur im Rahmen einer Kombinationstherapie angewendet werden. Tabelle 3-1 enthält eine Übersicht zu den zugelassenen Anwendungsgebieten für jeweils ein exemplarisches Produkt.
- **Nicht medikamentöse Therapiemöglichkeit (Kriterium 2):** Es gibt keine nicht medikamentöse Therapiemöglichkeit für die Behandlung der CHC.

- **Frühere Entscheidungen des G-BA in der Nutzenbewertung (Kriterium 3):** Eine Bewertung durch den G-BA hat im Anwendungsgebiet chronische HCV-Genotyp-1-Infektion bisher für die Triple-Therapie aus Pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin in Kombination mit dem Protease-Inhibitor Boceprevir bzw. Telaprevir (Triple-Therapie nur für Genotyp 1 zugelassen) stattgefunden. Für die Wirkstoffe Boceprevir und Telaprevir hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, der vom Ausmaß zwischen gering und erheblich liegt (21),(22). Der Zusatznutzen wurde jeweils festgestellt für Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-Infektion für die Behandlung mit Boceprevir bzw. Telaprevir in Kombination mit Pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der dualen Therapie mit Pegyliertem Interferon alfa und Ribavirin. Der Beschluss des G-BA vom 01.03.2012 und 29.03.2012 zur positiven Entscheidung über den Zusatznutzen für die Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir umfasste *alle* Patienten – therapienaive Patienten mit Zirrhose und Patienten mit HIV-Ko-Infektion wurden trotz der damaligen limitierten Datenlage nicht explizit ausgeschlossen (21),(22).
- **Wissenschaftliche Begründung (Kriterium 4):** Patienten mit Zirrhose gehören zu den HCV-Patientenpopulationen mit dem höchsten therapeutischen Bedarf und sind bisher schwer behandelbar. Sie benötigen deshalb eine hoch-effektive Therapie (23),(24).

Therapienaive Zirrhotiker mit HCV-Genotyp-1-Infektion:

Seit langem ist bekannt, dass das Vorliegen einer HCV-Genotyp-1-Infektion und einer fortgeschrittenen Leberzirrhose mit niedrigeren Ansprechraten auf eine Interferon-basierte Behandlung assoziiert ist (25),(26),(27). Daher gelten diese Parameter als unabhängige, ungünstige Prognosefaktoren vor Behandlungsbeginn für das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR). Liegt dagegen keine Fibrose (als mögliche Vorstufe einer Zirrhose) vor, gilt dies als günstiger Prognosefaktor für ein SVR, was in einer Studie mit 4.913 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-3-Infektion nachgewiesen wurde (28).

Mit einer Triple-Therapie haben Patienten mit einer Zirrhose eine etwa zweifach höhere Erfolgchance als mit einer dualen Therapie (25% bei dualer Therapie vs. 50% bei Triple-Therapie mit Boceprevir; 33% bei dualer Therapie vs. 62% bei Triple-Therapie mit Telaprevir). In diesen Studien konnten jedoch wegen der kleinen Patientenzahlen keine statistische Signifikanz erreicht werden (29),(30). Dennoch wird bereits in den aktuellen deutschen Expertenempfehlungen für Patienten mit Child-A-Zirrhose eine dringende Indikation zur antiviralen Therapie gesehen, die als Triple-Therapie erfolgen sollte (12).

- **Wirtschaftlichkeit (Kriterium 5):** Entfällt (3. AMG-Änderungsgesetz)

Zusammenfassung: Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, einschließlich der Datenlage zu den Prognosefaktoren, der Expertenempfehlungen und der früheren Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung der Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir, in denen der Gesamtheit der HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten ein Zusatznutzen attestiert wurde, sprechen dafür, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion die Triple-Therapie zu berücksichtigen.

In diesem Dossier werden für therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose die duale und zusätzlich auch die Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 3-1: Wirkstoffe und entsprechende Produkte sowie deren Anwendungsgebiete in Bezug auf eine Behandlung der chronischen Hepatitis C

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Boceprevir	Victrelis	Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.
Telaprevir	Incivo®	INCIVO® ist in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) indiziert: <ul style="list-style-type: none"> – die nicht vorbehandelt sind; – die entweder mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden, einschließlich Patienten, die einen Rückfall (Relaps) erlitten haben, Patienten mit partiellem Ansprechen oder Patienten mit fehlendem Ansprechen (Null-Responder)
Interferon alfa-2a bzw. 2b	IntronA®*	IntronA® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind. Die beste Art, IntronA® bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin. IntronA® ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.
Peginterferon alfa-2a bzw. 2b	Pegasys®*	Pegasys® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, deren Serum HCV-RNA-positiv ist, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion. Pegasys® wird bei Patienten mit chronischer Hepatitis C am besten in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Kombination von Pegasys® und Ribavirin ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat. Die Monotherapie ist hauptsächlich bei einer Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin indiziert.
Ribavirin	Copegus®*	Copegus® ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil einer Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2a oder mit Interferon alfa-2a angewendet werden. Copegus® darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Die Kombination von Copegus® mit Peginterferon alfa-2a oder Interferon alfa-2a ist indiziert bei erwachsenen Patienten, die Serum-HCV-positiv sind, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination mit Peginterferon alfa-2a ist auch indiziert bei Patienten mit einer klinisch stabilen HIV-Begleitinfektion, einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Kombination von Copegus® und Peginterferon alfa-2a ist indiziert bei unvorbehandelten Patienten und bei Patienten, bei denen eine vorhergehende Therapie mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht pegyliert) alleine oder in der Kombinationstherapie mit Ribavirin versagt hat.
* Es ist jeweils nur ein Handelsname beispielhaft genannt		

Ad 3) Darstellung der Patienten, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind vs. Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten festgelegt, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind. Die Begründung hierfür lautete, dass hinsichtlich der Betrachtung der Kontraindikationen für Interferon festgestellt wurde, dass größere Übereinstimmungen mit denen von Ribavirin vorlägen und somit die Kombination von Sofosbuvir und Ribavirin bei vielen dieser hier betroffenen Patienten ebenfalls nicht zur Anwendung kommen könne. Auch könne auf Basis der CHMP-Empfehlung für die Patientengruppen „Interferon-Unverträglichkeit“ und „Therapieversager“ nicht abschließend bewertet werden, ob diese Patienten von der Zulassung umfasst seien.

Das CHMP geht jedoch über den Begriff der Kontraindikationen hinaus und definiert die entsprechenden Patienten als solche, die für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber Interferon haben.

Nach Ansicht von Gilead kann eine „Interferon-Nicht-Eignung“ nicht allein auf Basis der Interferon-Kontraindikationen und Interferonunverträglichkeit betrachtet werden, sondern muss vielmehr auch signifikante Komorbiditäten berücksichtigen, die zwar eine Interferon-basierte Therapie ausschließen, nicht aber eine Ribavirin-Therapie. Aufgrund von klinischen Daten zu Sofosbuvir in diesen Patientenpopulationen wird diese Definition von der Zulassungsbehörde akzeptiert und von der Sofosbuvir-Zulassung umfasst (31).

Die Diskrepanz in den Begrifflichkeiten für die Patientenkollektive entstand aufgrund einer inkorrekten Übersetzung des englischen Begriffes „ineligible“ in die deutsche Sprache. In der deutschen Sofosbuvir Fachinformation wurde „ineligible“ mit dem Begriff „Kontraindikationen“ anstatt mit dem richtigen Begriff „Nicht-Eignung“ bzw. „ungeeignet“ übersetzt. Daher ist die G-BA Argumentation, dass die „Kontraindikationen“ von Interferon und Ribavirin stark übereinstimmen, insofern nicht zutreffend, weil für das Interferon-ungeeignete Patientenkollektiv nicht nur die Kontraindikationen, sondern auch weitere Interferon-assoziierte Einschränkungen zu berücksichtigen sind. Darüber hinaus ergibt sich die weitgehende Übereinstimmung der Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin mit (pegyliertem) Interferon aufgrund der Zulassungshistorie, da Ribavirin nicht in Monotherapie, sondern ausschließlich zur Kombinationstherapie mit (pegyliertem) Interferon zugelassen ist. Die Ribavirin-assoziierten Kontraindikationen und Nebenwirkungen sind gut bekannt (32). Anämie, Dyspnoe, Pharyngitis, Hautausschlag, Übelkeit, Insomnie und Anorexie stellen das bekannte Nebenwirkungsprofil von Ribavirin dar, während Fatigue, verminderter Appetit, Myalgie, Pyrexie, grippeartige Erkrankung, Depression und Neutropenie charakteristisch für das Nebenwirkungsprofil von pegyliertem Interferon sind (31). In Kombination mit Interferon kann Ribavirin das Risiko für zahlreiche dermatologische, gastrointestinale, hämatologische und sonstige Nebenwirkungen erhöhen (33). Aufgrund des teratogenen Risikos und des Risikos einer Anämie sind bei Behandlung mit Ribavirin Verhütungsmaßnahmen anzuwenden und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder niedrigen Hämoglobinwerten als Folge der Behandlung besonders zu überwachen. Mit Ausnahme dieser für Ribavirin bekannten

Einschränkungen ist jedoch eine Behandlung mit diesem Wirkstoff bei Patienten, die für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind, weiterhin möglich.

Gemäß dem Anwendungsgebiet in der Fachinformation ist Sovaldi® in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Davon sind formal Patienten mitumfasst, die für eine Interferon-Therapie nicht (mehr) geeignet sind. In Tabelle 1 der Fachinformation „Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi®“ wird empfohlen, dass bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 eine Kombination aus Sovaldi® und Ribavirin nur bei Patienten angewendet werden soll, „die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben“ – für die also eine Interferon-Therapie nicht (mehr) in Betracht kommt. Zusätzlich werden in der Fachinformation Studien berücksichtigt, an denen Patienten mit einer Interferon-Unverträglichkeit teilgenommen haben. Demzufolge ist diese Patientengruppe Teil der Zulassungspopulation.

Die Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch Gilead erfolgte gemäß den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenverordnung und Verfahrensordnung des G-BA. Da nur Interferon-basierte Therapien zugelassen sind, treffen an dieser Stelle die Kriterien 1, 2, 3 und 5 nicht zu.

Wissenschaftliche Begründung (Kriterium 4):

Für eine beträchtliche Anzahl von HCV-Patienten stehen zurzeit keine Therapieoptionen zur Verfügung, weil sie für eine Interferon-haltige Therapie nicht (mehr) geeignet sind. Auch das CHMP (EMA) stellt fest, dass Interferon-haltige Therapien mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sind, die oft schwer zu handhaben sind und dazu führen können, dass eine beträchtliche Anzahl von HCV-Patienten für eine Therapie ungeeignet ist. Das beinhaltet u.a. Patienten mit sehr fortgeschrittener Lebererkrankung sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen. Für diese Patienten besteht ein klarer bisher nicht adressierter medizinischer Bedarf für neue HCV-Behandlungsregime (34). Deshalb ist nachvollziehbar, dass für diese Patienten, die keine weitere Therapieoption haben, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten ist.

Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon nicht (mehr) geeignet sind, werden auch anhand des Vorliegens von Komorbiditäten oder einer Interferon-Unverträglichkeit definiert:

- Vorliegen signifikanter Komorbiditäten, d.h. wenn aufgrund mindestens einer der folgenden Komorbiditäten ein Risiko anzunehmen ist, dass sich die Erkrankung bei Behandlung mit Interferon verschlechtert. Zu diesen Komorbiditäten zählen Autoimmunerkrankungen, signifikante psychiatrische Erkrankungen, Anfallsleiden, Retinopathien, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, und hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Vorliegen einer Interferon-Unverträglichkeit, d.h. wenn eine Behandlung mit Interferon abgebrochen wurde, weil mindestens einer der folgenden Zustände vorlag oder sich signi-

fikant verschlechtert hat: Überempfindlichkeitsreaktion gegen Interferon, psychiatrische Erkrankungen, signifikante kognitive Beeinträchtigungen, Neuropathie, beeinträchtigende grippe-artige Symptome, gastrointestinale Toxizitäten, Thrombozytopenie, Neutropenie, Entwicklung einer Kolitis, nicht-alkoholbedingte Pankreatitis, ophthalmologische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen.

Da für diese Patientenpopulation keine Therapieoption besteht, wird in dem vorliegenden Dossier BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. BSC entspricht dem, was im Dossier als keine antivirale Therapie betrachtet wird. BSC wird allgemein als Therapie definiert, welche eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (1).

Im Therapiegebiet der CHC wird unter BSC verstanden, dass keine antivirale Therapie erfolgt. BSC beinhaltet alle Maßnahmen, die die Krankheitsprogression hinauszögern oder Komplikationen vermeiden. Hierzu zählt beispielsweise die Vermeidung leberschädlichen Verhaltens (z.B. Alkohol- oder Drogenmissbrauch, etc.). Letztlich ist jedoch mit der Ausbildung einer Zirrhose zu rechnen, die zu weiteren Komplikationen (Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie) führen kann. Die Behandlung dieser Komplikationen erfolgt entsprechend den aktuellen Standards, wobei auch operative Behandlungsverfahren zur Anwendung kommen können. Das Spektrum reicht von Shunt-Operationen bei portalem Hochdruck, operativer Behandlung von Ösophagus-Varizen, bis hin zu einer Lebertransplantation bei Leberversagen oder hepatozellulärem Karzinom.

Fazit: Bei Patienten mit chronischer Hepatitis C, die für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht (mehr) geeignet sind, wird Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. BSC entspricht dem, was im Dossier als keine antivirale Therapie bezeichnet wird.

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.

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde im März 2013 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien durchgeführt (35).

Die Überprüfung, welche der zur Therapie der chronischen Hepatitis C empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikationen „Behandlung der chronischen Hepatitis“ haben, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite „Fachinfo-Service“ (<http://www.fachinfo.de/>).

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. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat [cited 2012 May 02]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen AV. Beratungsanforderung 2013-B-048. Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 bis 6). 2013.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-048 Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 bis 6) vom 11.12.2013. 2013.
4. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm 2013 Mar [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
5. MSD. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigpen 2013 May [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Janssen-Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
7. MSD. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln 2013 Sep [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
8. Mangia A, Kugelmas M, Everson G, Hineostrova F, Arterburn S, Chuang S-M, et al., editors. Virologic Response Rates to Sofosbuvir-Containing Regimens Are Similar in Patients With and Without Traditional Negative Predictive Factors: a Retrospective Analysis of Phase 3 Data. Presented at The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2013, Nov 1–5 Washington, DC: AASLD.
9. Gilead. Summary of Product Characteristics. Sovaldi. 2013.
10. Wyles D, Nelson D, Swain M, Gish R, Lin M, Chuang S-M, et al., editors. On-Treatment HCV RNA as a Predictor of Virologic Response in Sofosbuvir-Containing Regimens for Genotype 2/3 HCV Infection: Analysis of the FISSION, POSITRON, and FUSION Studies. Presented at The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Nov 1-5; Washington, DC: Gilead.
11. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol. 2010;48(2):289-351.
12. Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. [Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C]. Z Gastroenterol. 2012 Jan;50(1):57-72.
13. Spengler U, Schober A, John C, Bruch H, Heyne R, Antoni C, et al., editors. Real-World Efficacy of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Patients: Interim Analysis from the German Non-Interventional PAN

Study. Presented at the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2013 Apr 24-28; Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.

14. Moog G, Schober A, Antoni C, Bruch H, Herrmann A, John C, et al., editors. Real-World Efficacy and Safety of Boceprevir in Combination with Peginterferon alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive Patients: Interim Analysis from the German Non-Interventional PAN Study. Presented at the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2013 Apr 24-28; Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.

15. Christensen S, Mauss S, Eisenbach C, Jung M-C, Roessle M, Emke F, et al., editors. Week 4 and 12 Efficacy of Telaprevir (TVR) in Combination with Peginterferon alfa-2a/Ribavirin (P/R) in Treatment Experienced Patients with GT-1 under Real-Life Conditions. Presented at the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2013 Apr 24-28; Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG.

16. Mauss S, Boeker K, Eisenbach C, Moeller B, Moog G, Lutz T, et al., editors. Real-World Efficacy and Safety of Telaprevir in Combination with Peginterferon alfa-2a and Ribavirin: Interim Analysis from the German Non-Interventional PAN Study. Presented at the 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL); 2013 Apr 24-28; Grenzach-Wyhlen: Roche Pharma AG,.

17. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.

18. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(5):669-89; quiz 90.

19. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(6):359-75.

20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C; NICE technology appraisal guidance 253; guidance.nice.org.uk/ta253 2012.

21. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung [1420 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir [cited 2012 Mar 30]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf.

22. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir [cited 2012 May 29]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf.

23. Navasa M, Forns X. Antiviral therapy in HCV decompensated cirrhosis: to treat or not to treat? *Journal of hepatology*. 2007 Feb;46(2):185-8.

24. Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Garcia-Valdecasas JC, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-

infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *Journal of hepatology*. 2009 Apr;50(4):719-28.

25. Kau A, Vermehren J, Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of hepatology*. 2008 Oct;49(4):634-51.

26. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an "a la carte" combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology*. 2000 Jan;31(1):211-8.

27. Lee SS, Heathcote EJ, Reddy KR, Zeuzem S, Fried MW, Wright TL, et al. Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD). *Journal of hepatology*. 2002 Oct;37(4):500-6.

28. Jacobson IM, Brown RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*. 2007;46:982-90.

29. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2405-16.

30. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.

31. European Medicines Agency. CHMP assessment report [cited 2013 Nov 21].

32. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD005527.

33. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C infection: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Apr;101(4):842-7.

34. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C; Press release 22 November 2013 EMA/717004/2013; WC500155469 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001970.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

35. Gilead. Anforderung für eine Beratung G-BA Sofosbuvir. 2013.

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.

Die Hepatitis C ist eine durch das Hepatitis C-Virus (HCV) ausgelöste weltweit auftretende Infektionskrankheit (1). Die *chronische* Hepatitis C (CHC) ist eine seit mehr als 6 Monaten bestehende Infektion (HCV-RNA positiv), die zu einer klinisch-chemisch und oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen kann (8).

Zielpopulation für die Behandlung mit Sofosbuvir - in Kombination mit anderen Arzneimitteln - sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C.

Chronische Hepatitis C (CHC):

Erreger

Das HCV wird aufgrund seiner Genom-Sequenz, der Anordnung der Proteine sowie seiner Eigenschaften bei der Replikation der Familie der Flaviviridae zugeordnet (2),(3). Das Virus zeichnet sich durch eine hohe genetische Variabilität aus. Eine Schutzimpfung steht nicht zur Verfügung. Es besteht jedoch die Möglichkeit, das Virus durch eine medikamentöse Therapie dauerhaft zu eliminieren. Dadurch wird das Risiko für das Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen (insbesondere Leberschädigung und hepatozelluläres Karzinom) gesenkt.

Mit Hilfe der Analyse der RNA-Sequenzen lassen sich die HC-Virusisolate Genotypen zuzuordnen, die aufgrund genetischer Unterschiede weiter in Subtypen unterteilt werden. Insgesamt sind sechs Genotypen (GT 1, 2, 3, 4, 5 und 6) des HCV und mehr als 80 Subtypen bekannt (z.B. GT 1a und GT 1b) (4).

In Europa und in den USA findet man vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3, wobei in Europa der Genotyp 1 am häufigsten ist (zur Prävalenz der Genotypen in Deutschland siehe Kapitel 3.2.3.). Die Genotypen sind in den Altersgruppen der Erkrankten deutlich unterschiedlich verteilt. Bei jüngeren Patienten dominiert Genotyp 1a, bei älteren Patienten Genotyp 1b. In den mittleren Altersgruppen ist auch Genotyp 3a häufig anzutreffen (5). Die Verteilung der HCV-Genotypen nach Altersgruppen entsprechend (5) zeigt Abbildung 3-1.

Unterschiede in der Virulenz der Genotypen oder Subtypen ließen sich bis heute nicht nachweisen (6). Der Genotyp ist jedoch bei den bisher verfügbaren Interferon-basierten HCV-Therapien ein wichtiger Prognosefaktor, weil gesichert ist, dass der Genotyp 1 schlechter auf eine antivirale Therapie anspricht als die Genotypen 2 und 3 (6).

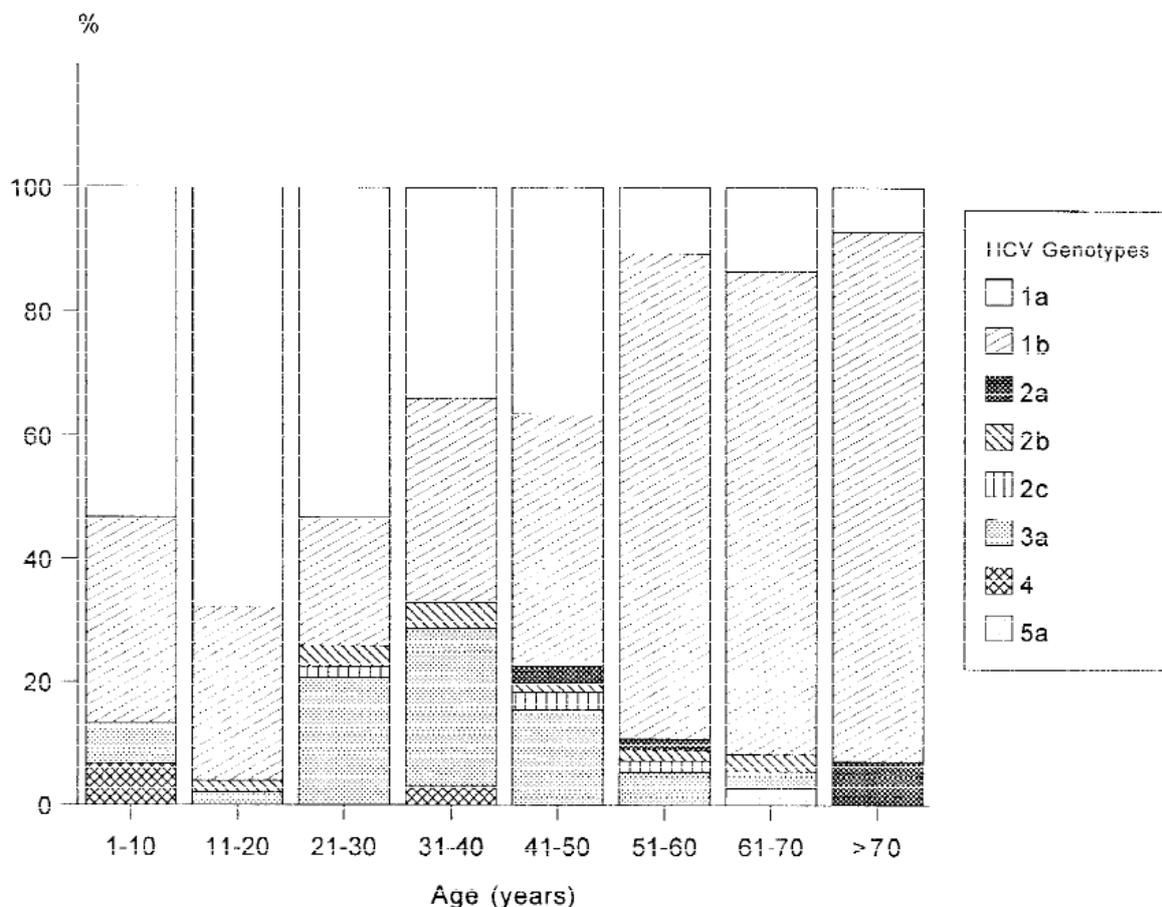


Abbildung 3-1: Verteilung der HCV-Genotypen innerhalb verschiedener Altersgruppen

Quelle: Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. J Med Virol. 2000 Feb;60(2):122-5 (5)

Infektionsweg

Gesichert ist die Übertragung des HCV *auf parenteralem Weg* durch Kontakt zu kontaminiertem Blut (Blut oder Blutprodukte) (7),(6). Das Virus kann auch in anderen *Körperflüssigkeiten* (wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma) nachweisbar sein. Eine Ansteckung durch diese Körperflüssigkeiten ist jedoch sehr unwahrscheinlich (6). Darüber hinaus kommt eine *vertikale Übertragung* bei 5% der Kinder von HCV-infizierten Müttern vor (8). Eine Virusübertragung über den Stillvorgang gilt nach derzeitiger Datenlage als unwahrscheinlich (6).

Risikogruppen

Es gibt Personengruppen, die sich vor 1992 bei Blutübertragungen im Rahmen von Operationen mit Hepatitis C infiziert haben oder die beispielsweise aufgrund ihres Verhaltens, ihres

Berufes oder aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis C-Infektion haben.

Da eine Übertragung des HCV auf parenteralem Weg durch Kontakt zu kontaminiertem Blut gesichert ist, gilt die Risikogruppe der i. v.-Drogenkonsumenten bei gemeinsamem Gebrauch von Spritzen und Kanülen als besonders gefährdet. (6). Bei gemeinsamer Verwendung von Utensilien geht auch intranasaler Drogenkonsum mit einem erhöhten HCV-Infektionsrisiko einher (6). In bestimmten Betroffenenengruppen (z.B. bei HIV-positiven Patienten oder Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten) bzw. bei bestimmten Sexualpraktiken scheint ein relevantes Übertragungsrisiko zu existieren (6). Eine HIV-HCV-Ko-Infektion geht meist mit einer erhöhten HCV-Viruslast einher, was zu einer erhöhten Infektiosität beitragen könnte. Höhere Infektionsraten für das HCV von bis zu 36% über eine vertikale Virusübertragung von der Mutter auf das Kind wurden v. a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet. (6).

Das Infektionsrisiko durch Stichverletzungen mit HCV-kontaminierten Kanülen beträgt im Durchschnitt weniger als 1% (6). Beruflich bedingte HCV-Infektionen, z. B. im medizinischen Bereich, können nicht ausgeschlossen werden (6). Welche Rolle z. B. Tätowierungen und Piercing, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HCV-Übertragung spielen, ist noch nicht geklärt. (6).

Laut den aktuellen Meldedaten des RKI ist der häufigste Transmissionsweg bei den gemeldeten Erstdiagnosen der i.v. Drogenkonsum (87%), gefolgt von sexueller Transmission in der Gruppe der Männer mit Sex mit Männern (6%), der Dialyse (3%), der Verabreichung von Blutprodukten vor 1992 (3%) sowie der perinatalen Übertragung (1%) (9).

Klinische Symptomatik

Die Hepatitis C verläuft klinisch häufig uncharakteristisch und ist durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z.T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet (6). Bei der weiteren Abklärung der klinischen Symptomatik durch Routine-Laboruntersuchungen ist zu beachten, dass eine Hepatitis C auch bei Vorliegen normaler Leberfunktionswerte nicht ausgeschlossen werden darf, denn bei ca. 40% der Infizierten liegen normale Transaminasenwerte vor (8). Normale Transaminasenwerte schließen auch eine Fibroseprogression oder ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium nicht aus (8).

Diagnose

Die Basisdiagnostik besteht im Nachweis spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels Immunoassay. Bei Verdacht auf eine HCV-Infektion erfolgt der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA. Zur Planung und Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie erfolgt die Bestimmung des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration. (6). Weitere diagnostische Maßnahmen sind erforderlich, um die Krankheitsaktivität und hier besonders die Entzündungsaktivität in der Leber einzuschätzen sowie Informationen über den möglichen Fibrosierungsgrad zu erhalten.

Die Beurteilung einer möglichen Leberfibrose kann durch eine Leberbiopsie oder nicht-invasiv, sonographisch mittels transientser Elastografie erfolgen. Die Indikation zur Leberbiopsie ist gegeben, wenn zu erwarten ist, dass der Befund hinsichtlich des weiteren Vorgehens Therapie-relevant ist. Bei einer Leberbiopsie sollten der Grad der Fibrose (Staging) und die entzündliche Aktivität (Grading) bestimmt werden. Hierzu wird die Verwendung einheitlicher Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores empfohlen (10). Zur Quantifizierung des Ausmaßes der Entzündung und der Fibrose wird beispielsweise der METAVIR-Score verwendet, der auf einer Skala von 0-4 basiert (F0 = keine Fibrose; F4 = Zirrhose) (11). Analog dazu dient der Child-Pugh-Score der Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien (12). Anhand dieser Stadien lässt sich die Prognose des Patienten abschätzen. Ggf. muss bei entsprechenden Anhaltspunkten untersucht werden, ob ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vorliegt (8).

Natürlicher Verlauf der chronischen HCV-Infektion

Nach der Ansteckung mit dem Hepatitis C Virus beginnt die akute Phase der Infektion. Etwa 50 bis 85% der akuten Hepatitis C-Infektionen gehen in eine chronische Form der Erkrankung über, bei der auch sechs Monate nach der Infektion noch HC-Viren nachweisbar sind (13),(14),(15),(8),(16). Eine spontane Viruselimination und Ausheilung tritt bei Patienten mit CHC selten auf (6).

- Die CHC führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (8). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit CHC signifikant erhöhte leberbezogene Mortalitätsraten (standardisierte Mortalitätsratio 16,8; 95%-KI 15,4-18,3) auf (8). Bis 2030 wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen sowie der HCV-induzierten Mortalität erwartet (8). Dies wird zu einer signifikanten Steigerung der Kosten im Gesundheitswesen führen (8).
- Der Verlauf der CHC bzw. die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist eine große Variabilität auf. Bei 2 bis– 35% der chronisch Infizierten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis– 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose (8). Selbst bei Patienten, bei denen noch eine gute Leberfunktion gegeben ist (Stadium Child A) beträgt die jährliche Mortalitätsrate der Leberzirrhose ca. 4% (8). Die 5-Jahres-Mortalität bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3/F4) nach Scheuer) beträgt ca. 10 bis 20% (8).
- Die häufigsten HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen sind hepatische Dekompensationen und das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Etwa 4% (2 bis 5%) aller Patienten mit HCV-Infektion und Zirrhose entwickeln jährlich ein HCC (8),(17),(18). Die 1-Jahres-Mortalität des HCC liegt bei 58 bis 61% (19).

Prognoseabschätzung: Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich, weil die Fibroseprogression nicht linear verläuft (8),(20).

Auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ist ein rascher Übergang in ein Zirrhose Stadium möglich (8). Wird in der initialen Leberbiopsie histologisch keine signifikante Fibrose (Stadium 0-1) nachgewiesen, ist damit keinesfalls ausgeschlossen, dass es nicht doch im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer raschen Fibroseprogression kommt. Eine signifikante Bedeutung für die Geschwindigkeit der Fibroseprogression hat das Alter des Patienten – sowohl zum Zeitpunkt der Ansteckung als auch im Verlauf der Erkrankung (8).

Etwa ein Viertel der Patienten mit initial geringem Fibrorestadium entwickeln im Verlauf der Erkrankung (Median ca. 4 Jahre) eine signifikante Progression der Fibrose. Dies ist vergleichbar mit dem Anteil der Patienten, die initial bereits ein fortgeschrittenes Fibrorestadium aufweisen (8).

Minderung der Lebensqualität: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, subklinische kognitive Störungen und psychomotorische Veränderungen betreffen bis zu 35 bis 68% der Patienten mit CHC. Nicht Therapie-assoziierte depressive Symptome können bei 2 bis 30% der Patienten dokumentiert werden (8). Extrahepatische Manifestationen: Etwa 40 bis 74% aller Patienten haben darüber hinaus mindestens einmal eine extrahepatische Manifestation der CHC, vermutlich ausgelöst durch immunologische Prozesse (2). Die extrahepatischen Manifestationen können ganz unterschiedliche Erkrankungsformen betreffen: endokrine (z. B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus), rheumatische (z. B. rheumatoide Gelenksbeschwerden, Sicca-Syndrom), hämatologische (z. B. lymphoproliferative Erkrankungen, Thrombozytopenie, Anämie), dermatologische (z. B. Porphyria cutanea tarda, Pruritus) oder andere (z. B. Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Kardiomyopathie, Schilddrüsen- oder Pankreaskarzinom) (8). Schwerpunktmäßig sind Gelenke, Muskeln und die Haut betroffen (2).

Klassifikationsschemata, Einteilung nach Stadien

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

Zur Behandlung der CHC mit den bisher verfügbaren Therapien existieren komplexe Response-gesteuerte Therapiealgorithmen, die neben der Vortherapie (vorbehandelt/nichtvorbehandelt) und dem Ergebnis der Vortherapie (Relapse, partielle Response, Null-Response) auch *erkrankungsspezifische Parameter* wie die Ausgangsviruslast, den HCV-Genotyp und das Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer Fibrose berücksichtigen. Die Therapiesteuerung erfolgt durch die Messung der Viruslast unter Beachtung von Stoppregeln.

Therapieziel

Das Ziel der Therapie der CHC ist die Virus-Elimination und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion (8). Daten einer großen US-amerikanischen

Kohortenstudie mit nahezu 29.000 Patienten zeigen eine Reduktion der hepatischen Morbidität und Mortalität bei Patienten, bei denen das Virus nicht mehr nachweisbar war (21). Diese Daten bestätigen die Erkenntnisse einer anderen großen Kohortenstudie wonach die Mortalitätsraten aufgrund hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA signifikant höher waren als bei Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA (22). Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch *Sustained Virologic Response* (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR), kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden (8). Ein HCC ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Überlebenskurven für 520 Patienten aus Canada und Europa mit CHC und fortgeschrittener hepatischer Fibrose zeigen, dass die Mortalitätsraten bei Patienten, die ein SVR erreichten, im Langzeitverlauf wesentlich niedriger waren als bei Patienten, die kein SVR erreichten (Abbildung 3-2) (23). Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis (24).

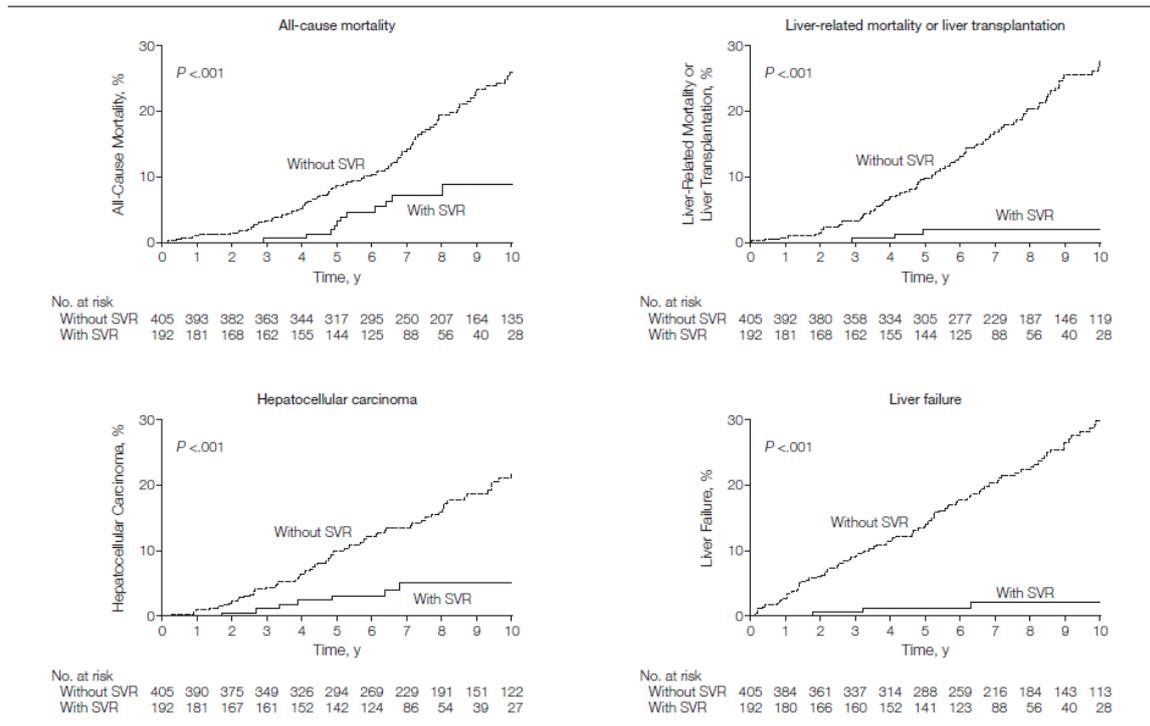


Abbildung 3-2: Ergebnisse zum Überleben für Patienten mit CHC und fortgeschrittener hepatischer Fibrose, die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) erreichen bzw. nicht (without SVR) – dargestellt für die Gesamtmortalität, die leberbezogene-Mortalität oder Lebertransplantation, das Hepatozelluläre Karzinom und Leberversagen

Quelle: van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.(23); Mit freundlicher Genehmigung der American Medical Association (AMA).

Die in Abbildung 3-2 dargestellten Ergebnisse ergeben jeweils folgende Raten für Patienten mit bzw. ohne SVR:

- für die Gesamtmortalität aus jedweder Ursache 8,9% (95% KI, 3,3%-14,5%) für Patienten mit SVR und 26,0% (95% KI, 20,2%-28,4%) für Patienten ohne SVR;
- für die leberbezogene Mortalität oder Lebertransplantation 1,9% (95% KI, 0,0%-4,1%) für Patienten mit SVR und 7,4% (95% KI, 22,0%-32,8%) für Patienten ohne SVR;
- für das hepatozelluläre Karzinom 5,1% (95% KI, 1,3%-8,9%) für Patienten mit SVR und 21,8% (95% KI, 16,6%-27,0%) für Patienten ohne SVR;
- für Leberversagen 2,1% (95% KI, 0,0%-4,5%) für Patienten mit SVR und 29,9% (95% KI, 24,3%-35,5%) für Patienten ohne SVR.

Charakterisierung der Patientengruppen, die für die Behandlung mit Sofosbuvir gemäß der Zulassung in Frage kommen (Zielpopulation)

Zielpopulation für die Behandlung mit Sofosbuvir - in Kombination mit anderen Arzneimitteln – sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aufgrund der Wirkung von Sofosbuvir wird die Behandlung der folgenden Patienten über 18 Jahre mit CHC-Infektion ermöglicht:

1. Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5, 6 – d.h. pangentypisch.
2. Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind.
3. Therapie-naive und vorbehandelte Patienten
4. Patienten mit Zirrhose, unabhängig vom Zirrhose-Status
5. Patienten mit HIV-Ko-Infektion
6. Patienten vor und nach einer Lebertransplantation

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.

Das Ziel der medikamentösen Behandlung der CHC (8) ist die Elimination des Hepatitis-C-Virus (HCV) und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis (24). Die Bedeutung dieses patientenrelevanten Endpunktes ist sowohl für Patienten als auch Experten der wichtigste Parameter gefolgt von der Applikationshäufigkeit (Patienten) bzw. Therapiedauer (Experten) (25).

Bisher standen für die Behandlung der CHC Interferone (pegylierte oder nicht pegyliert) als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin (duale Therapie) und ggf. einem Protease-Inhibitor (Tripel-Therapie, nur für Patienten mit Genotyp-1-Infektion) zur Verfügung. Alle bisher verfügbaren Therapieoptionen waren Interferon-basiert. Die genannten therapeutischen Optionen bieten nicht allen Patienten eine optimale Behandlung und Heilungschance. Dafür gibt es mehrere Gründe: Die auf bestimmte HCV-Genotypen limitierte Wirksamkeit bisheriger Therapien, Verträglichkeitsprobleme und dadurch bedingte Therapieabbrüche, Arzneimittelwechselwirkungen und Resistenzentwicklungen. Darüber hinaus stellen komplexe Response-gesteuerte Therapiealgorithmen besondere Herausforderungen im therapeutischen Mana-

gement der HCV-Infektion dar und setzen eine hohe Therapietreue/Compliance des Patienten über einen langen Behandlungszeitraum voraus.

Diese Problematik und folglich der Bedarf für neue Arzneimittel wird sowohl von der WHO als auch auf EU- und nationaler Ebene adressiert:

- Nach Ansicht der WHO ist eine Heilung der Hepatitis C zwar prinzipiell möglich, aber für viele Patienten nicht realistisch. Begründet wird dies mit der schlechten Verträglichkeit von Interferon, dem unterschiedlichen Ansprechen einiger Genotypen auf Interferon und den hohen Abbruchraten einer Interferon-Therapie (26).
- Das Beratergremium der Europäischen Arzneimittelagentur, der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), sieht einen besonderen Bedarf für die Entwicklung neuer Therapien für Patientengruppen, in denen niedrige Ansprechraten erzielt werden (27). Das CHMP führt aus: Mit dem derzeitigen Standard bestehend aus Ribavirin und Peginterferon erreichten 70 bis 85% der Patienten, die mit den HCV-Genotypen 2 und 3 infiziert sind, nach einer 6-monatigen Therapie ein SVR. Im Gegensatz dazu, erreichten weniger als 50% der Patienten, die mit den HCV-Genotypen 1 und 4 infiziert sind, ein SVR – selbst nach einer einjährigen Behandlung. Sogar noch niedrigere SVR-Raten würden für Subpopulationen berichtet, bspw. solche mit HCV-HIV-Ko-Infektion. Es bestehe daher ein besonderer Bedarf für die Entwicklung neuer Behandlungen für diese Gruppen. Des Weiteren gäben Sicherheit und Verträglichkeit der dualen Standardtherapie Anlass zur Besorgnis. Daher würden eine verkürzte Behandlungsdauer oder wirksame Interferon-freie Regime als wertvolle Zielsetzungen für die Entwicklung neuer Arzneimittel, wie direkt wirkender antiviraler Substanzen, zur Behandlung der CHC angesehen. Darüber hinaus rät die Leitlinie bei neuen Substanzen zu Beratungsverfahren (Scientific Advice), um alternative Studiendesigns zu diskutieren (27).
- Die deutsche S3-Leitlinie zieht bei der Indikationsstellung zur Therapie des CHC auch die Möglichkeit in Betracht, gegebenenfalls neue Therapieoptionen abzuwarten anstatt mit den verfügbaren Therapien zu behandeln. Mit dem Einsatz direkt antiviraler Substanzen wird die Erwartung verknüpft, dass in Zukunft effektivere Therapieoptionen möglichst auch für Patienten mit Nicht-Genotyp-1-Infektion zur Verfügung stehen werden (8).

Sofosbuvir adressiert den hohen therapeutischen Bedarf nach neuen Optionen für die Behandlung der CHC. Sofosbuvir ist eine innovative, direkt wirkende antivirale Substanz (DAA) mit Wirksamkeit bei allen Genotypen (pangenotypisch) und ermöglicht eine Verkürzung der Therapiedauer. Als First-in-Class-Nukleotidanalogen greift Sofosbuvir an einer anderen Zielstruktur an als die Proteasehemmer und unterscheidet sich im Wirkmechanismus auch von Interferon alfa und Ribavirin (28); zum Wirkmechanismus der genannten Wirkstoffe siehe Modul 2. Sofosbuvir hat eine hohe genetische Barriere gegen Resistenzentwicklungen. In keiner der Phase-III-Studien wurde eine klinisch relevante Resistenz gegen Sofosbuvir bei Patienten beobachtet, die nach Abschluss der Behandlung einen Rückfall hatten. Das Arzneimittel wird einmal täglich oral in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der

CHC eingesetzt (28). Mit der Zulassung von Sofosbuvir steht für alle CHC-Patienten die erste Interferon-freie Option zur Verfügung.

Die erheblichen Therapieverbesserungen, die durch Sofosbuvir erreicht werden, können als therapeutischer Durchbruch in der Behandlung bezeichnet werden. Die CHC kann bei einer großen Anzahl der therapie-naiven Patienten schnell und sicher geheilt werden. Unabhängig vom Genotyp wird mindestens 90% der therapie-naiven Patienten das Therapieziel des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), gleichzusetzen mit Heilung der CHC, erreicht. Bisher nicht erreichte, hohe SVR-Raten werden auch bei vorbehandelten Patienten, HIV/HCV-ko-infizierten Patienten und Patienten mit Zirrhose erzielt.

- Die **Interferon-freie Therapie** mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin ist für Patienten mit CHC unabhängig von Genotyp, Subpopulationen (Ko-Infektionen oder Grad der Zirrhose) und vom Status der Vortherapie zugelassen. Diese Therapieoption ermöglicht erstmals eine Behandlung und Heilung bei denjenigen Patienten, die für eine Therapie mit Interferon nicht geeignet sind. Auch für Patienten mit dem höchsten therapeutischen Bedarf - Patienten mit CHC, die vor einer Lebertransplantation stehen - bietet sich die Option einer Heilung. Darüber hinaus entfällt bei einer Interferon-freien Therapie das Management Interferon-assoziiierter Nebenwirkungen und Arzneimittelwechselwirkungen komplett.
- Durch die Interferon-freie Behandlung mit Sofosbuvir wird die **Therapiedauer erheblich verkürzt** und beträgt je nach Genotyp nur noch 12 bis 24 Wochen. In Kombination mit Interferon dauert die Behandlung bei den Genotypen 1,3,4,5,6 nur noch 12 Wochen. Bisher dauert die Therapie mindestens 24 Wochen, meistens 48 Wochen und in bestimmten Fällen 72 Wochen (29),(30),(31),(32). Die erhebliche Verkürzung der Therapiedauer auf 12 Wochen hat darüber hinaus positive Auswirkungen auf Dauer und Schweregrad der Interferon-basierten Nebenwirkungen.
- Die **Sicherheit und Verträglichkeit** von Sofosbuvir hat sich als **sehr gut** erwiesen. Überwiegend waren die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse, die in Studien berichtet wurden, den bekannten Nebenwirkungen der Kombinationspartner Ribavirin (überwiegend Anämie) und pegyliertem Interferon (überwiegend grippeartige Symptome und Neutropenie) zuzuordnen. Bei Hinzunahme von Sofosbuvir zu Ribavirin mit oder ohne pegyliertem Interferon wurden keine neuen zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet (33). Die nebenwirkungsbedingten dauerhaften Abbruchraten betragen bei Therapie mit Sofosbuvir 0% bis 2,4% - erheblich besser als bei den bisherigen Therapieoptionen (28). Darüber hinaus sind die Abbruchraten insgesamt deutlich geringer als die der beiden jeweiligen Kombinationspartner allein. Aufgrund des guten Sicherheitsprofils hat die Interferon-freie Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin nur minimale Auswirkungen auf die **Arbeitsfähigkeit**, die ansonsten durch Interferon-assoziierte Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt werden kann (34). Im Gegensatz zu den Protease-Inhibitoren sind keine speziellen Einnahmehinweise (z. B. zusammen mit fettreichen Mahlzeiten) und zeitlich getakteten, mehrmals-täglichen Einnahmen zu beachten. Dadurch wird die Behandlung der CHC wesentlich einfacher handhabbar und die Compliance verbessert.

- Das **Wechselwirkungsprofil** von Sofosbuvir ist **günstig**. Dadurch wird auch die Behandlung von HIV-HCV-Koinfizierten und Patienten im Setting einer Lebertransplantation bzw. Substitutionstherapie ermöglicht. Dosisanpassungen der Immunsuppressiva Cyclosporin oder Tacrolimus, von häufig eingesetzten HIV-Arzneimitteln oder Methadon sind nicht erforderlich (28). Das bedeutet eine wesentliche Erleichterung des Therapiemanagements, weil Arzneimittelwechselwirkungen den Einsatz bisheriger Behandlungsoptionen in vielen Fällen erschwert haben oder Gründe für Kontraindikationen darstellten (29),(30),(31),(32).
- Für Sofosbuvir wurde bisher **keine klinisch relevante Resistenzentwicklung** nachgewiesen (35). Somit sind Virusdurchbrüche bei der Therapie mit Sofosbuvir nach derzeitigem Stand nicht zu erwarten. Darüber hinaus eröffnet sich eine neue Behandlungsoption für Patienten, die aufgrund von Resistenzentwicklungen in der Vortherapie nicht mehr behandelbar waren, weil Resistenzentwicklungen gegen Protease-Inhibitoren eine weitere Behandlung mit dieser Substanzklasse ausschließen (36). Die fehlende Nachweise für eine Resistenzentwicklung gegen Sofosbuvir stehen im Gegensatz zu der raschen Resistenzentwicklung bei Patienten, die während oder nach Ende der Behandlung mit Telaprevir oder Boceprevir einen virologischem Durchbruch bzw. Rückfall (Relapse) hatten (36). Da bisher keine klinisch relevante Resistenzentwicklung gegen Sofosbuvir nachgewiesen wurde, können Patienten, die einen virologischem Rückfall nach einer Behandlung mit Sofosbuvir hatten, auch nochmals mit Sofosbuvir behandelt werden (37).
- **Vereinfachtes Therapiemanagement.** Die Therapie der CHC wird mit Sofosbuvir wesentlich vereinfacht. Künftig werden Parameter, wie die Viruslast vor Behandlungsbeginn, der Zirrhosestatus oder der IL28B-Status, keine Bedeutung für die Therapieentscheidung für Sofosbuvir haben (38). Die komplexen und unterschiedlichen Stoppregeln bisheriger Therapiealgorithmen werden bei Sofosbuvir ebenfalls entfallen (29),(30),(31),(32),(28). Da während der Behandlung mit Sofosbuvir mehr als 99% der Patienten zu Woche 4 auf die Therapie ansprachen (on-treatment response) und nur weniger als 1% der Patienten keine on-treatment-response hatten, ist bei der Therapie mit Sofosbuvir keine Stoppregel erforderlich (39).

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Sofosbuvir im März 2013 zum beschleunigten Zulassungsverfahren („accelerated procedure“) zugelassen, das Wirkstoffen vorbehalten ist, die einen hohen therapeutischen Bedarf erfüllen. Sofosbuvir ist, wie die EMA in Beantwortung des Antrags von Gilead für das beschleunigte Verfahren feststellte, von erheblicher Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen und stellt eine wichtige therapeutische Innovation dar. Im Falle einer Zulassung werde ein erheblicher bisher nicht-gedeckter therapeutischer Bedarf erfüllt. Dieser reiche soweit, dass Interferon-freie Behandlungsoptionen wahrscheinlich für viele Patienten mit CHC verfügbar würden, für die bisher aufgrund von Kontraindikationen oder anderer Nicht-Eignung für eine Interferon-basierte Behandlung gar keine Therapieoptionen verfügbar seien (40).

Sofosbuvir wurde von der FDA im Juni 2013 in das Priority-Review-Programm aufgenommen, das eine beschleunigte sechsmonatige Überprüfung von Therapien ermöglicht (41). Das Priority-Review-Programm ist neuen Therapien vorbehalten, die erhebliche Fortschritte bei der Behandlung von schweren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen bieten oder einen hohen therapeutischen Bedarf decken (42).

Mit der Zulassung von Sofosbuvir im beschleunigten Verfahren am 8. Dezember 2013 in den USA und im Januar 2014 in der Europäischen Union haben beide Behörden das besondere Nutzen-Risiko-Profil und Potential dieses Arzneimittels anerkannt. Sofosbuvir wurde aufgrund der überzeugenden Datenlage zur Wirksamkeit, Sicherheit und Resistenz mit einem breiten Indikationswortlaut zugelassen, der umfassend und ohne Einschränkung die Behandlung aller Patienten mit CHC (therapienaiv und therapieerfahren) ermöglicht. Sofosbuvir wurde „in Kombination mit anderen Arzneimitteln“ zugelassen. Diese ebenfalls sehr offene Formulierung ist ein weiteres Indiz dafür, welches Potenzial die Zulassungsbehörden in Sofosbuvir in Bezug auf die Kombination mit weiteren Wirkstoffen sehen, deren Einführung absehbar ist.

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.

Prävalenz der Hepatitis C

In Deutschland beträgt die Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung verschiedenen Untersuchungen zufolge 0,3 bis 0,6% (43). Die Datenbasis und Limitationen dieser Studien sind in Tabelle 3-2 aufgeführt.

Die tatsächliche Prävalenz ist vermutlich höher, weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für Hepatitis C in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind. Darauf weist auch das RKI hin (9). In den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI (44),(45) wurden Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Risikogruppen wie i.v.-Drogenkonsumenten nicht ausreichend erfasst. Abweichende Ergebnisse zur HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung stammen aus Studien bei spezifischen Risiko- oder Patientengruppen (s. Tabelle 3-2).

Bei Patienten in Notfallambulanzen wurden Prävalenzraten von 2,6% (46), bei i. v. Drogenkonsumenten zwischen 52% und 80% (9) berichtet.

Für die Berechnung der tatsächlichen Prävalenzrate wird der Mittelwert aus den drei Publikationen von Palitzsch et al. 1999, Thierfelder et al. 1999 und Poethko-Müller et al. 2013 gebildet, der 0,45% beträgt (43),(44),(45). Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, wird für dieses Dossier aufgerundet und von einer tatsächlichen Prävalenzrate von 0,5% ausgegangen.

Für die Berechnung der Prävalenz der Hepatitis C im vorliegenden Dossier wird der Wert von 0,5% angenommen.

Tabelle 3-2: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz	Datenbasis/ Population	Limitation
Allgemeinbevölkerung			
Palitzsch et al. 1999	0,63% (95%-KI: 0,42-0,84%)	18-70-Jährige in 5 Bundesländern (n=5312)	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionsbias bei Teilnehmerauswahl (Straßen-/Marktplatz-Setting) • Aktualität der Daten: Untersuchungszeitraum 1993-96 • keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen
Thierfelder et al. 1999	0,4% (95%-KI: 0,2-0,5%)	18-79-jährige Teilnehmer des nationalen Bundesgesundheits surveys 1998 (n=6748)	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualität der Daten: Untersuchungszeitraum 1998 • keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen
Poethko-Müller et al. 2013	0,3% (95%-KI: 0,1-0,5%)	18-79-jährige Teilnehmer der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) 2008-2010 (n=6748)	<ul style="list-style-type: none"> • keine repräsentative Erhebung für Risikogruppen
Spezifische Risiko- und Patientengruppen			
Vermehren et al. 2012	2,6% (95%-KI: 2,4-2,8%)	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) aus Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt (n=28.809)	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionsbias: Patienten aus Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt
RKI Epidemiologisches Bulletin 30/2013	52,5% (95%-KI 44,5 – 60,6%) bis 79,7% (95%-KI 69,3 – 86,9%)	i.v. Drogenkonsumenten aus der Pilotstudie DRUCK (Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland) (n = 534)	<ul style="list-style-type: none"> • Selektionsbias: Ausschließlich Patienten mit Drogenkonsum, die auch bereit waren an der Studie teilzunehmen

Prävalenz von Genotypen (Genotypverteilung):

Daten zur Prävalenz der einzelnen Genotypen (GT) in Deutschland sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Die Studie von Hüppe et al. (47) wird wegen des großen Stichprobenumfangs (n=10.326) als repräsentativ angesehen und daher für die weiteren Berechnungen in diesem Dossier herangezogen. Die Daten stammen aus einer Online-Datenbank, in der Patientendaten von 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen sowie Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung in Deutschland erfasst werden.

Demnach ist die Genotypverteilung in Deutschland wie folgt: GT 1: 61,7%; GT 3: 28,0%; GT 2: 6,9%; GT 4: 3,2%; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% (47).

Neuere Daten aus einer Erhebung zur Genotypverteilung, die zwischen 2008 und 2009 durchgeführt wurde, bestätigen die Daten von Hüppe et al. (47). Die Erhebung basiert jedoch nur auf 465 Patienten (46).

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-3 dargestellten Daten ist GT 1 in Deutschland am häufigsten (62% - 82%), gefolgt von GT 3 (7% - 28%), GT 2 (3% - 7%), GT 4 (3% - 5%) sowie GT 5 und GT 6 (<5%). (48),(47),(43),(5),(49),(46).

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

Datenquelle	Prävalenz der Genotypen	Datenbasis/ Population
Palitzsch et al. 1999(43)	GT 1: 82,1% GT 2: 3,6% GT 3: 7,1% GT 4: 3,6% GT 5/6: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> 18-70 Jährige in 5 Bundesländern (n=28) Untersuchungszeitraum 1993-96
Berg et al. 1997(48)	GT 1: 70% GT 1a: 20%; GT 1b: 80% GT 2: 4% GT 3: 26%	<ul style="list-style-type: none"> stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=397) Untersuchungszeitraum: keine Angabe
Ross et al. 2000(5)	GT 1: 80,5% GT 1a: 45%; GT 1b: 55% GT 2: 4,8% GT 3: 13,4% GT 4/5: 1,3%	<ul style="list-style-type: none"> stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395) Untersuchungszeitraum: 1994-97
Schröter et al. 2002(49)	GT 1: 78% GT 2: 3% GT 3: 15,5% GT 4: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=747) Untersuchungszeitraum: 2000-01
Hüppe et al. 2008(47)	GT 1: 61,7% GT 2: 6,9% GT 3: 28,0% GT 4: 3,2% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	<ul style="list-style-type: none"> unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=10.326) Untersuchungszeitraum: 2003-2006
Vermehren et al. 2012(46)	GT 1: 65,6% GT 2: 5,3% GT 3: 19,1% GT 4: 5,3% Andere: 4,7%	<ul style="list-style-type: none"> Patienten in Notfallambulanzen (n=465) Untersuchungszeitraum: 2008-2009

Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenz

Gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) sind neudiagnostizierte Fälle einer HCV-Infektion meldepflichtig und werden vom RKI regelmäßig berichtet. Die Daten bilden die Anzahl der Erstdiagnosen ab, erlauben aber keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt, die Prävalenz zu einem bestimmten Zeitpunkt und das Vorliegen einer akuten oder chronischen Hepatitis C.

Im Jahr 2012 wurden 5004 HCV-Erstdiagnosen in Deutschland gemeldet (<http://www3.rki.de/SurvStat> (Stand 4. Dezember 2013) (50)). Dies entspricht einer Inzidenz von 6,1/100.000 Einwohner. Dieser Wert wird für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.

Männer sind mit einer Inzidenz von 7,7/100.000 Einwohnern fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen (4,4/100.000 Einwohner). Darüber hinaus gibt es altersabhängige und regionale Unterschiede bei den Erstdiagnosen: Die höchste Rate an Erstdiagnosen ist bei Männern in der Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen (19,2/100.000), während die Altersgipfel bei Frauen bei den 30 bis 39-Jährigen (7,1/100.000) und 25 bis 29-Jährigen (6,9/100.000) liegen (9). Die aus den einzelnen Bundesländern gemeldeten Erstdiagnosen liegen in einem Bereich von 2,9/100.000 Einwohner in Brandenburg bis 15,7/100.000 in Berlin (9).

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.

Die aktuelle für das Dossier angenommene HCV-Prävalenz von 0,5% ist etwas höher als die Prävalenzrate von 0,4% im Bundesgesundheitsurvey 1998 (44). Ob innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentliche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz zu erwarten sind, lässt sich zahlenmäßig nicht konkret abschätzen. Es gibt sowohl Gründe für eine mögliche Abnahme als auch für eine mögliche Zunahme der Prävalenz.

Gründe für eine mögliche Abnahme der Prävalenz: *Präventionsmaßnahmen*, wie z. B. die seit 1991 durchgeführte routinemäßige HCV-Diagnostik bei Blutspendern, können dazu geführt haben, dass keine aktuellen HCV-Infektionen in der Altersgruppe der unter 40-Jährigen festgestellt wurden (45). Darüber hinaus wird erwartet, dass die Anzahl chronischer HCV-Infektionen wegen niedrigerer Ansteckungsrisiken durch die Einführung neuer antiviraler Arzneimittel weiter sinkt (45).

Gründe für eine mögliche Zunahme der Prävalenz: *Risikopopulationen* wie intravenös Drogengebraucher oder Haftinsassen werden durch bevölkerungsbezogene Untersuchungen nur unzureichend erfasst, weshalb anzunehmen ist, dass die Anti-HCV-Prävalenz zurzeit unterschätzt ist (9). *Migrationsbewegungen*, d.h. Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz, lassen eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten (51). Eine zahlenmäßige Einschätzung, welche Auswirkungen diese Migrationsbewegungen in den nächsten 5 Jahren auf die HCV-Prävalenz in Deutschland haben werden, ist derzeit nicht möglich (52),(53). Zurzeit wird der Migrantanteil unter den HCV-Erkrankten in Deutschland auf ca. ein Drittel geschätzt (54),(47).

Seit 2005 sinkt die jährliche Inzidenz der Erstdiagnosen für HCV-Infektionen kontinuierlich (s. Tabelle 3-4). Während der Rückgang im Zeitraum von 2005 bis 2009 gegenüber dem Vor-

jahr bei 8 bis 12% lag, war der Rückgang zwischen 2010 und 2012 mit 2 bis 5% weniger stark ausgeprägt (Tabelle 3-4, Abbildung 3-3). Die Auswirkungen relevanter Einflussfaktoren auf die zukünftige Entwicklung der Inzidenz sind unklar.

Da die Inzidenz der Erstdiagnosen in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken ist, ist es sehr wahrscheinlich, dass auch für die nächsten 5 Jahre mit einem weiteren Absinken der Inzidenz gerechnet werden kann. Es wird angenommen, dass - wie in den Vorjahren bereits zu erkennen ist - die Inzidenz mit jedem Jahr weniger stark abfällt. Ausgehend von dem Rückgang der Inzidenz der Erstdiagnosen um 0,1 pro 100.000 Einwohner von 2011 auf 2012 wurde angenommen, dass der zu erwartende Rückgang sich in den Folgejahren bis 2018 jeweils halbiert. Gleichwohl kann diese Annahme nur eine grobe Schätzung sein, die sich aus der Entwicklung in der Vergangenheit ableitet und aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

Nicht unwahrscheinlich ist auch eine Entwicklung, bei der sich die Inzidenz der Erstdiagnosen wieder stärker rückläufig verhält, weil mehr Patienten erfolgreich behandelt werden können und daher weniger Neuerkrankungen auftreten, so dass auch mit weniger Erstdiagnosen zu rechnen ist. Gleichwohl ist in diesem Kontext auch die nicht abzuschätzende Dunkelziffer zu berücksichtigen.

Tabelle 3-4: Gemeldete (2003 bis 2012) und geschätzte (2013 bis 2018) Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2018*

Jahr	Erstdiagnosen/100.000 Einwohner	Anzahl der Erstdiagnosen
2004	11	9.039
2005	10,1	8.304
2006	9,1	7.508
2007	8,4	6.880
2008	7,6	6.245
2009	6,7	5.488
2010	6,5	5.302
2011	6,2	5.059
2012	6,1	5004
2013	6,1	4.973
2014	6,0	4.952
2015	6,0	4.942
2016	6,0	4.937
2017	6,0	4.934
2018	6,0	4.933

Quelle: 2003 bis 2012: <http://www3.rki.de/SurvStat> (Stand 4. Dezember 2013) (50); ab 2013 Annahmen abgeleitet aus der bisherigen Entwicklung

* Die für 2001 bis 2003 ebenfalls verfügbaren Zahlen werden nicht dargestellt, weil seit Januar 2004 eine erweiterte Referenzdefinition gilt, die vermutlich Ursache des 2004 beobachteten deutlichen Anstiegs der gemeldeten Erstdiagnosen im Jahr 2004 ist (9).

Hinweis: Die in der Tabelle dargestellten Daten aus der Surveillance-Datenbank des RKI weichen - möglicherweise aufgrund ihrer Aktualität - geringfügig von den Daten des Infektionsepidemiologischen Jahrbuchs 2013 ab. Da in der Datenbank allerdings vollständige Zeitreihen abrufbar sind, wird diese Datenquelle für die Darstellung des Zeitverlaufs bevorzugt.

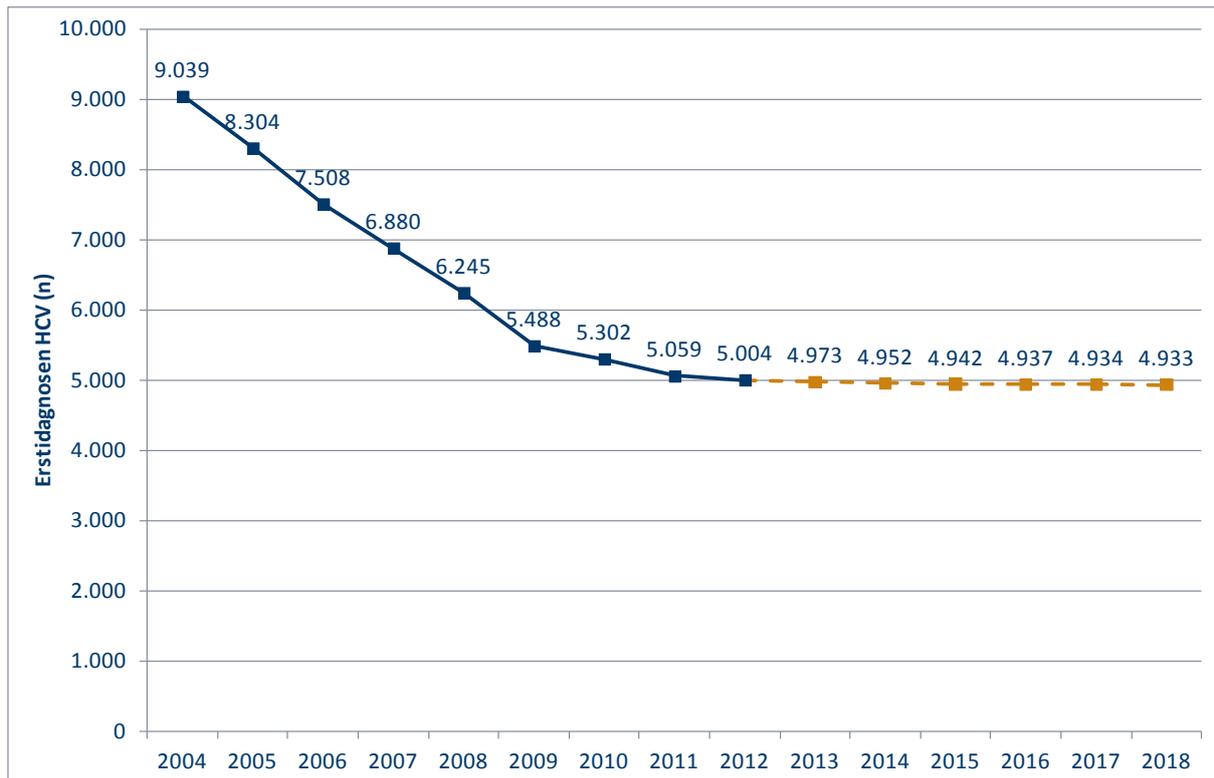


Abbildung 3-3: Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2018

Quelle: 2004 bis 2012: Robert Koch Institut. Übermittelte Hepatitis C-Fälle nach Meldekategorie und Meldejahr, Deutschland, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013, Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand: 04.12.2013. [cited 2013 Dec 04]; Available from: <http://www3.rki.de/SurvStat/> (9); 2013 bis 2018 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung

Generell ist es schwierig, die zukünftige Prävalenz und Inzidenz einer Erkrankung vorherzusagen. Die Annahme ist eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz der CHC. Weil Daten aus validen Verlaufsstudien fehlen, ist insbesondere eine Einschätzung der zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der einzelnen Genotypen schwierig.

Schröter et al. (49) gehen davon aus, dass insbesondere die *bei jüngeren Altersgruppen* verbreiteten *Genotypen GT 1a, 3 und 4* aufgrund veränderter Risikofaktoren für HCV-Infektionen *zunehmen* werden (49),(5). Als größte Risikofaktoren für eine HCV-Infektion gelten heute intravenöser Drogenkonsum, risikoreiches Sexualverhalten sowie die Hämodialyse (49),(9). Insbesondere die ersten beiden Faktoren betreffen überwiegend jüngere Patienten. Aktuelle Daten zur Altersverteilung der meldepflichtigen Erstdiagnosen bestätigen, dass die höchste Inzidenz der Erstdiagnosen bei den unter 40-Jährigen vorliegt (9).

Ohne Fokus auf spezifische Alters- und Risikogruppen war im Zeitraum von 2003 bis 2005 eine Zunahme des Anteils der Patienten mit GT 2/3 zu verzeichnen (33,6% → 35,7%), wäh-

rend der Anteil der Patienten mit GT 1 abnahm (63,2% → 60,8%) (47). Inwieweit diese Daten auf eine zukünftige Entwicklung projiziert werden können, ist unklar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Sofosbuvir, Peginterferon und Ribavirin oder Sofosbuvir und Ribavirin	293.381 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Sofosbuvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln für Patienten mit chronischer Hepatitis C indiziert, die älter als 18 Jahre sind. Daher beschränkt sich die zu berücksichtigende GKV-Population auf Versicherte über 18 Jahre.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation basiert auf den oben genannten Prävalenz- und Inzidenzzahlen.

Die Vorgehensweise ist wie folgt:

- Stufe 1: Die Bestimmung der Größe der Bezugspopulation in der GKV
- Stufe 2: Anwendung der aus der Gesamtbevölkerung bekannten Prävalenzrate auf die GKV-Bevölkerung, um die Zahl der Hepatitis-C-Erkrankten in der GKV-Bevölkerung zu bestimmen.

Stufe 1 - Bestimmung der Bezugspopulation in der GKV:

Im Jahr 2012 waren 57.250.809 Personen in der Altersgruppe der über 20-Jährigen in der GKV versichert (55). Zusätzlich ist aus der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen ein Anteil von 40% der Versicherten (=1.425.296 Personen) zu berücksichtigen.

Insgesamt umfasst die für die weitere Berechnung relevante GKV-Population somit 58.676.105 Versicherte.

Stufe 2 - Anzahl der Hepatitis C-Erkrankten in der GKV

Im nächsten Schritt wird die Anzahl der Patienten mit Hepatitis C bestimmt. Für die Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenzrate von 0,5% herangezogen.

Multipliziert man diesen Wert mit der Anzahl der GKV-Versicherten, beträgt die Anzahl der GKV-Versicherten mit Hepatitis C 293.381.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznut- zens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit Chronischer Hepatitis C		293.381
Sofosbuvir und Ribavirin	Interferon ungeeignete CHC Patienten		92.464
SOF + RBV	IFN-ungeeignete GT 1-3	erheblich	89.320
SOF + RBV	IFN-ungeeignete GT 4-6	keine Daten	3.144
Sofosbuvir und Ribavirin mit/ohne Pegyliertem Interferon	Interferon geeignete CHC Patienten		182.727
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 1 naive mit Zirrhose	erheblich	5.209
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 1 naive ohne Zirrhose	erheblich	73.711
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 1 therapieerfahrene	keine Daten	33.823
SOF + RBV	IFN-geeignete GT 2 naive	erheblich	8.826
SOF + RBV	IFN-geeignete GT 2 therapieerfahrene	erheblich	3.782
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 3 naive	erheblich	35.814
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 3 therapieerfahrene	erheblich	15.349
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 4 (5,6) naive	erheblich	4.349
SOF + PEG + RBV	IFN-geeignete GT 4 (5,6) therapieerfahrene	keine Daten	1.864
Sofosbuvir und Ribavirin	Interferon geeignete und ungeeignete Ko-infizierte CHC Patienten		18.190
	HBV Ko-infizierte CHC Patienten	keine Daten	4.401
	HIV Ko-infizierte CHC Patienten		13.789
SOF + RBV	IFN-ungeeignete GT 1 naive HIV Ko-infizierte	erheblich	2.001
SOF + RBV	IFN-geeignete und -ungeeignete GT 2 naive HIV Ko-infizierte	erheblich	666
SOF + RBV	IFN-geeignete und -ungeeignete GT 2,3 therapieerfahrene HIV Ko-inf.	erheblich	1.444
SOF + RBV	IFN-geeignete und -ungeeignete GT 3 naive HIV Ko-infizierte, GT 1 therapieerfahrene HIV Ko-inf. und IFN-geeignete GT 1 naive HIV-Ko- infizierte	keine Daten	9.210
SOF + RBV	IFN-geeignete und -ungeeignete GT 4-6 HIV Ko-infizierte	keine Daten	468

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen basiert auf den vorliegenden klinischen Daten und wird durch eine Differenzierung der Subpopulationen durchgeführt.

Die Differenzierung der Subpopulationen basiert auf folgendem Ansatz:

1. Für die Verteilung der einzelnen Genotypen innerhalb der Population mit chronischer Hepatitis C wird die repräsentative Publikation von Hüppe et al. (47) herangezogen. Demnach ist die Genotypenverteilung in Deutschland wie folgt: GT 1: 61,7%; GT 3: 28,0%; GT 2: 6,9%; GT 4: 3,2%; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% (47).
2. Für dieses Dossier legen wir einen Anteil von therapie-naiven zu vorbehandelten Patienten von 70% zu 30% zu Grunde.

Herleitung des Anteils der therapie-naiven und vorbehandelten Patienten

Der Anteil der *therapie-naiven Patienten* setzt sich zusammen aus neu diagnostizierten Patienten sowie Patienten mit bereits diagnostizierter Erkrankung, bei denen jedoch bislang keine Therapie durchgeführt wurde. Der Anteil der *vorbehandelten Patienten* umfasst Patienten, die bereits eine Interferon-basierte Behandlung erhalten haben.

Datenlage zu den therapie-naiven Patienten:

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der therapie-naiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Wie oben bereits ausgeführt, lag in der Studie von Niederau et al. (54) der Anteil der Patienten ohne Therapie insgesamt bei 54,7%, für Patienten mit Infektionen durch GT 1,4,5,6 bei 58,7% und für Patienten mit GT 2,3 bei 47,3%.

Datenlage zu den vorbehandelten Patienten:

Die Studie von Massoumy et al. (56) beziffert den Anteil vorbehandelter Patienten auf 60%, der sich jedoch nur auf Patienten mit Infektionen durch den GT 1 bezieht.

In der Studie von Vermehren et al. (46) wurde bei einem Patientenkollektiv, das in Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt behandelt wurde, nur für 17,1% der Patienten mit bestehender chronischer Hepatitis C eine vorherige Therapie ermittelt (es werden nur die Angaben bezogen auf die Patienten in Berlin berücksichtigt, da für Patienten in Frankfurt entsprechende Daten nicht vorlagen).

Nach den Ergebnissen der Studien von Vermehren et al. (46), Niederau et al. (54) und Massoumy et al. (56) beträgt der Anteil vorbehandelter Patienten 17,1%, 45,3% (abgeleitet von 54,7% naïv) bzw. 60%.

Aufgrund der dargestellten Datenlage für den deutschen Versorgungskontext erscheint es wenig sinnvoll, für die Genotypen 1,4,5,6 bzw. 2,3 getrennte Schätzungen für den Anteil der vorbehandelten Patienten durchzuführen.

Um sicher zu gehen, dass der Anteil der vorbehandelten Patienten nicht überschätzt wird, gehen wir im Ergebnis für dieses Dossier bei oben aufgeführter Schwankungsbreite und den erwähnten Unsicherheitsfaktoren von einem Wert von 30% therapieerfahrener Patienten aus. Der Anteil therapie-naiver Patienten beträgt demzufolge 70%.

Differenzierung nach Eignung bzw. Nicht-Eignung für eine Interferon-basierte Therapie

Zielsetzung der weiteren Differenzierung ist es, die Anzahl der Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt werden kann (s. „Interferon ungeeignet“ im Flussdiagramm in Abbildung 3-4) und die Anzahl derjenigen Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, (s. „Interferon geeignet“ im Flussdiagramm in Abbildung 3-4), voneinander abzugrenzen.

Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt werden kann, werden anhand der folgenden Kriterien definiert:

- Vorliegen signifikanter Komorbiditäten, d.h. wenn aufgrund mindestens einer der folgenden Komorbiditäten ein Risiko anzunehmen ist, dass sich die Erkrankung bei Behandlung mit Interferon verschlechtert. Zu diesen Komorbiditäten zählen Autoimmunerkrankungen, signifikante psychiatrische Erkrankungen, Anfallsleiden, Retinopathien, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC).
- Vorliegen einer Interferon-Unverträglichkeit, d.h. wenn eine Behandlung mit Interferon abgebrochen wird, weil mindestens einer der folgenden Zustände vorliegt oder sich signifikant verschlechtert: Überempfindlichkeit gegen Interferon, psychiatrische Erkrankungen, signifikante kognitive Beeinträchtigungen, Neuropathie, beeinträchtigende grippeartige Symptome, gastrointestinale Toxizitäten, Thrombozytopenie, Neutropenie, Entwicklung einer Kolitis, nicht-alkoholbedingte Pankreatitis, ophthalmologische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, sind wie folgt definiert:

- Alle Patienten einschließlich derjenigen, die eine Interferon-basierte Behandlung ablehnen, gelten als prinzipiell für eine Behandlung geeignet, soweit keine Kontraindikationen oder andere medizinische Gründe vorliegen.

Anzahl der Patienten, die aus *medizinischen Gründen* für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind

Vorliegen signifikanter Komorbiditäten

Die Datenlage zum Anteil der Patienten, die wegen Komorbiditäten keine Interferon-basierte Therapie erhalten können, ist limitiert.

- Die Studie von Delwaide et al. (58) beziffert den Anteil der Patienten, die aufgrund von medizinischen Ausschlussgründen nicht für eine Therapie in Frage kamen, auf 20% (58). Die Auswertung umfasste Daten von 299 HCV-Patienten in Belgien aus dem Zeitraum 1996 bis 2003. Als Begründung wurde insbesondere angegeben: psychiatrische Erkrankungen (n=16), Alter (n=13), kardiologische Kontraindikationen (n=4) (58).
- Maasoumy et al. (56) prüften bei 208 Patienten mit GT 1-Infektion die Möglichkeit einer Tripeltherapie mit Protease-Inhibitoren. Die Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass bei rund 32% der Patienten medizinische Ausschlussgründe vorlagen. Nicht behandelt wurden 103 der insgesamt 208 Patienten. Bei 66 dieser Patienten (66/208 = 32%) bestanden Sicherheitsbedenken gegen die Therapie, darunter überwiegend wegen Begleiterkrankungen (n=48). Bei den Begleiterkrankungen handelte es sich vor allem um Autoimmunerkrankungen (n=18) gefolgt von neuro-psychiatrischen Erkrankungen (n=15).
- Weitere Daten zu Kontraindikationen stammen aus Studien, in denen die Nicht-Eignung für eine HCV-Therapie untersucht wurde (47),(54),(46); diese Studien können jedoch wegen möglicher Mehrfachnennungen bzw. eines Selektionsbias für die weitere Kalkulation nicht berücksichtigt werden.

Basierend auf den Arbeiten von Maasoumy et al. (56) und Delwaide et al. (58) wird angenommen, dass 20% bis 32%, **im Mittel also 26%** der HCV-Patienten aus medizinischen Gründen nicht für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind.

Im Kontext der Nicht-Eignung für eine Interferon-Therapie ist darauf hinzuweisen, dass Patienten mit dekompensierter Zirrhose und HCC in den oben genannten Studien ausgeschlossen waren. Auf Basis verschiedener Literaturangaben können jedoch Aussagen zum Anteil der Patienten mit Zirrhose, dekompensierter Zirrhose und HCC getroffen werden:

- Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2 bis 35% der Patienten eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein repräsentativer Wert von 16% ermittelt (20). Aus den Angaben einer großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit chroni-

scher HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (47). Dieser Wert wird auch den Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers zugrunde gelegt.

- Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose (59), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (59),(60).
- Bei weiteren 4% der Patienten mit Zirrhose ist innerhalb eines Jahres die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) anzunehmen (17),(18),(8),(61). Das HCC ist durch eine allgemein nur kurze Überlebenszeit von Monaten bis wenigen Jahren gekennzeichnet (16), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 40% (19). In mehreren Untersuchungen wurde das Fortschreiten der Zirrhose und deren Weiterentwicklung als linearer Verlauf beschrieben (62),(63). Auf Basis dieser Annahmen wurde mithilfe eines Regressionsmodells errechnet, dass bei 1,4% der Patienten mit einer HCV-Infektion eine Dekompensation vorliegt und bei 0,2% der Patienten mit einer HCV-Infektion ein HCC.

Vorliegen einer Interferon-Unverträglichkeit

Der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Interferon-Unverträglichkeit keine Interferon-basierte Therapie erhalten können, kann aus den Abbruchraten klinischer Studien abgeschätzt werden.

In den Sofosbuvir-Studien FISSION und PROTON beendeten 11,9% und 11,5% der Patienten in der Kontrollgruppe mit Peginterferon alfa und Ribavirin die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig. Die Abbruchraten waren trotz unterschiedlicher Behandlungsdauer ähnlich (24 Wochen in FISSION, 48 Wochen in PROTON).

Die in der Literatur berichteten Abbruchraten liegen zwischen 1,7% (64) und 62,5% (65).

In den meisten Arbeiten werden Abbruchraten unter 10% berichtet, so zum Beispiel Craxi et al. 2% (66), Manns et al. 2,2% (67), Carnicer et al. 5% (68), Roberts et al. 7 bis 9% (69) oder von Lee et al. 6,4% bis 10,3% (22).

Diese Werte werden in systematischen Untersuchungen verschiedener Studien mit Peginterferon und Ribavirin in 48-wöchiger Therapiedauer bestätigt, wobei Therapieabbrüche wegen Unverträglichkeiten bei 3 bis 9% bzw. ca. 11% der untersuchten Patienten berichtet werden (70),(71).

Basierend auf einer wahrscheinlichen Streubreite von 2 bis 10% wird für die Berechnungen in diesem Dossier der Anteil der Patienten mit Interferon-Intoleranz mit 6% geschätzt.

Insgesamt sind 92.464 Patienten (33,6%; davon 27,6% aufgrund von signifikanten Komorbiditäten, 6% aufgrund von Unverträglichkeiten) aller CHC-Patienten für eine Behandlung mit **Interferon** aus medizinischen Gründen **nicht geeignet**.

Für die Berechnung des therapeutischen Zusatznutzens einer **Interferon-freien Behandlung** kommen 89.320 Patienten mit einer Infektion durch GT 1-3 in Betracht. Nicht berücksichtigt werden können 3.144 Patienten mit einer Infektion durch GT 4-6, da für diese Patientenpopulation keine Daten zu einer Interferon-freien Behandlung vorliegen (siehe Flussdiagramm in Abbildung 3-4).

Bei den übrigen 182.727 Patienten (66,4%) besteht prinzipiell die Möglichkeit einer Interferon-basierten Behandlung.

Anzahl der Interferon geeigneten Patienten mit einem therapeutischen bedeutsamen Zusatznutzen

Therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (61,7%) und unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter Patienten (30%, s.o.), ist die Anzahl therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind, 78.920. Aus den Angaben in der bereits erwähnten großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (47). Dies entspricht 5.209 Patienten mit Zirrhose und 73.711 Patienten ohne Zirrhose in der Gruppe therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion.

Für die 33.823 therapieerfahrenen Patienten mit GT 1-Infektion wird mangels Daten kein Zusatznutzen beansprucht.

Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (6,9%) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion, die für eine Behandlung mit Interferon-geeignet sind, 12.608. Unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter/therapienaiver Patienten (30/70), ist innerhalb dieser Gruppe von 8.826 therapienaiven Patienten (70%) und 3.782 therapieerfahrenen Patienten (30%) auszugehen.

Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (28,0%) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion, die für eine Behandlung mit Interferon-geeignet sind, 61.396. Unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter/therapienaiver Patienten (30/70), ist innerhalb dieser Gruppe von 35.814 therapienaiven Patienten (70%) und 15.349 therapieerfahrenen Patienten (30%) auszugehen.

Therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-6-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (errechnete Genotypenverteilung GT4-6 insgesamt 3,4%; davon entfallen auf GT 4: 3,2%; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% (47)) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-6-Infektion, die für eine Behandlung mit Interferon-geeignet sind, 7.456. Die Anzahl von therapienaiven Patienten mit einer GT 4-6 Infektion wird auf 4.349 beziffert.

Für die 1.864 therapieerfahrenen Patienten mit GT 4-6-Infektion wird mangels Daten kein Zusatznutzen beansprucht.

Die Patientenverteilung ist in nachfolgendem Flussdiagramm (Abbildung 3-4) noch einmal zusammengefasst.

Anzahl der Patienten mit Ko-Infektionen

Anzahl der Patienten mit Hepatitis B Virus (HBV)-Ko-Infektion

Der Anteil ko-infizierter Patienten beträgt weltweit insgesamt 7,2%, wovon 6,6% auf HIV und 0,8% auf HBV entfallen (57). Für Deutschland werden niedrigere Zahlen berichtet. In der Publikation von Hüppe et al. (47), die hier als beste Grundlage für eine Schätzung herangezogen werden kann, wird der Gesamtanteil der Ko-Infizierten insgesamt mit 6,2% angegeben, auf HBV entfallen 1,5%.

Aufgrund fehlender Daten werden 4.401 Patienten mit HBV nicht berücksichtigt.

Anzahl der Patienten mit HIV-Ko-Infektion

Sofosbuvir ist in Kombination mit Ribavirin indiziert für Patienten mit HIV-Ko-Infektion unabhängig vom Genotyp. Hüppe et al. nennt einen Anteil von 4,7% Ko-Infektionen mit HIV (47). Es wird vereinfachend angenommen, dass sich die Verteilung der Anzahl HIV-ko-infizierter Patienten auf die jeweiligen Genotypen nicht von der Genotypenverteilung oder Art der Vorbehandlung in der allgemeinen CHC-Population unterscheiden.

Dies entspricht 13.789 Patienten mit HIV-Ko-Infektion in der Zielpopulation. Für die Gruppen der Interferon-ungeeigneten therapienaiven HIV/HCV-Ko-infizierten mit Genotyp-1-Infektion (2.001 Patienten), für die therapienaiven HIV/HCV-Ko-infizierten mit Genotyp-2-Infektion (Interferon-geeignete und –ungeeignete Patienten, insgesamt 666 Patienten) sowie für die therapieerfahrenen HIV/HCV-Ko-infizierten mit Genotyp-2-3-Infektion (Interferon-geeignete und –ungeeignete Patienten, insgesamt 1.444 Patienten) wird ein Zusatznutzen beansprucht.

Nicht berücksichtigt werden konnten in der Gruppe der HIV-Ko-infizierten Patienten insgesamt 9.678 Patienten, weil keine Daten vorliegen. Diese Anzahl setzt sich wie folgt zusammen: 1.695 therapieerfahrenere und 3.954 therapienaive Interferon-geeignete Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion; 858 therapieerfahrenere Interferon-ungeeignete Patienten mit

HCV-Genotyp-1-Infektion; 1.795 therapienaive Interferon-geeignete und 908 therapienaive Interferon-ungeeignete Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion und insgesamt 468 Patienten mit HCV-Genotyp-4-6-Infektion (siehe Flussdiagramm in Abbildung 3-4).

Die Patientenverteilung ist in nachfolgendem Flussdiagramm (Abbildung 3-4) noch einmal zusammengefasst.

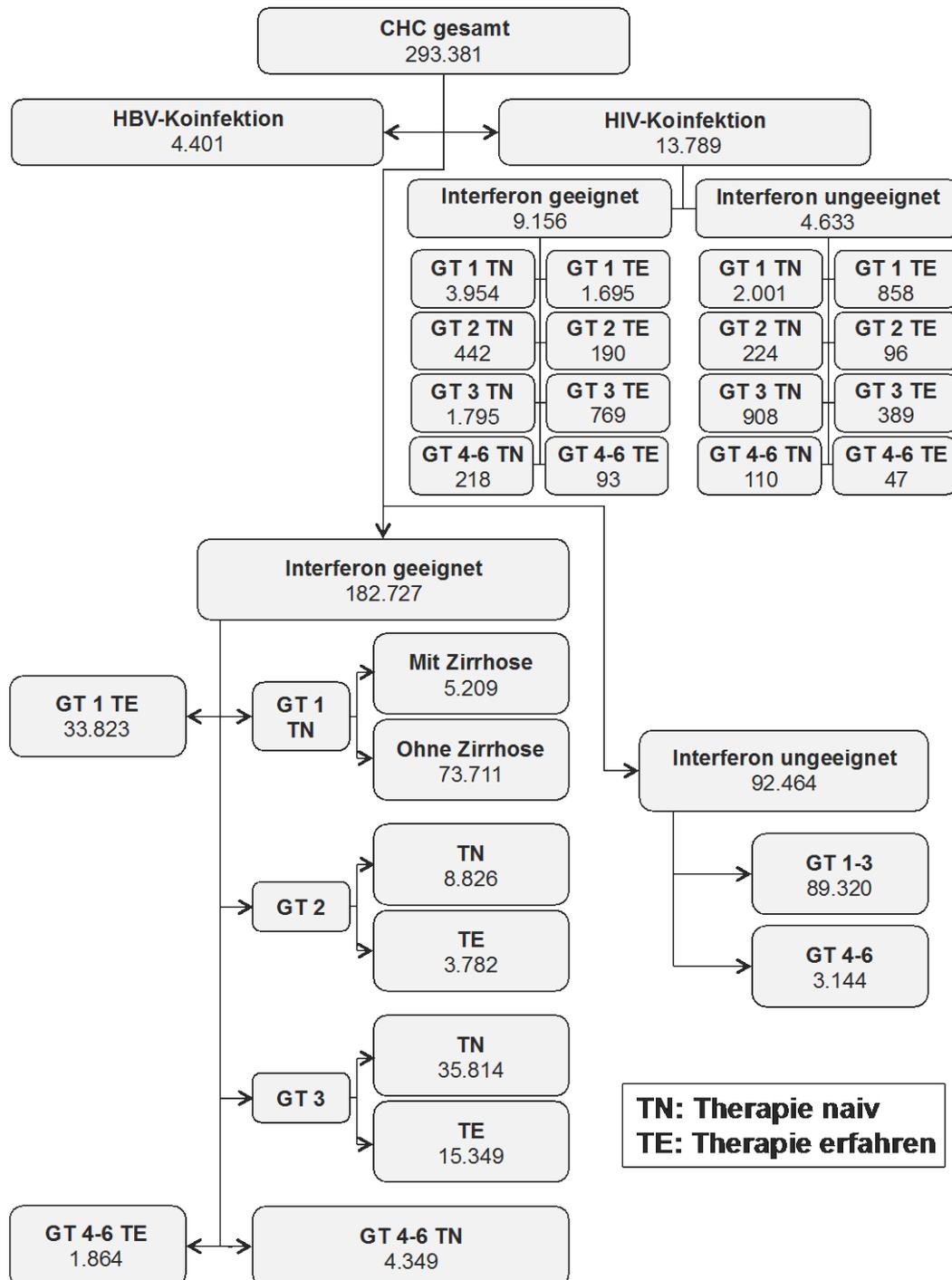


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten in den verschiedenen Patientengruppen.

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.

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien, ausgewählter Literatur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

Epidemiologie

Die Daten zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

3.2.6 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. World Health Organization. Hepatitis C 2002 [cited 2002. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>.
2. Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
3. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
4. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 04 12 [cited 2012 Jan 30]. Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf.
5. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol*. 2000 Feb;60(2):122-5.
6. Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html.
7. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8.
8. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol*. 2010;48(2):289-351.
9. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 30 13 [cited 2013 Nov 29]. Available from:

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?blob=publicationFile.

10. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, et al. [Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Der Pathologe*. 2004 Sep;25(5):337-48.
11. Daniel C. What is your METAVIR score? Using this histologic scoring system to understand your liver biopsy. *about.com*; 2009 [updated 2009 Apr 06; cited 2009 Mar 29]; Available from: <http://hepatitis.about.com/od/diagnosis/a/Metavir.htm?p=1>.
12. Wolf W. *Internistische Therapie 2010/2011*, 18. Auflage, Tabelle Child-Pugh-Score. In: Wehrauch, editor. 2010.
13. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and Host Factors in Early Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2005;42(1):86-92.
14. Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, et al. Risk Factors and Outcome among a Large Patient Cohort with Community-Acquired Acute Hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1154-9.
15. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *Journal of hepatology*. 2005 Oct;43(4):590-8.
16. Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. Koch-Institut R, editor. Berlin Juni 2003.
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
18. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: A 17-year Cohort Study of 214 Patients. *Hepatology*. 2006;43(6):1303-10.
19. Erhardt A, Zhu E, Blondin D, Kubitz R, Knoefel WT, Mödder U, et al. Zunahme und verbessertes Überleben des hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 1988-2007: Daten einer deutschen Universitätsklinik. *Z Gastroenterol*. 2011;49(6):720-7.
20. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418-31.
21. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C: Results From an Analysis of Data From a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 5.
22. Lee SS, Roberts SK, Berak H, Dusheiko GM, Harley HA, Gane EJ, et al. Safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in a large multinational cohort of chronic hepatitis C patients. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012 Sep;32(8):1270-7.
23. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
24. Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. 2012;12(1):1-7.

25. Dintsiou. Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der chronischen Hepatitis C Therapie 2011 [cited 2011 Mar 23]; Available from: <http://www.egms.de/static/de/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml>.
26. World Health Organization. Hepatitis C. World Health Organization; 2013 [updated 2013 Jul; cited 2013 Jul]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.
27. European Medicines Agency A. GUIDELINE ON THE CLINICAL EVALUATION OF DIRECT ACTING ANTIVIRAL AGENTS INTENDED FOR TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C [cited 2009 Apr 23]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003461.pdf.
28. Gilead. Summary of Product Characteristics. Sovaldi. 2013.
29. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm 2013 Mar [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
30. MSD. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigpen 2013 May [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
31. Janssen-Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
32. MSD. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln 2013 Sep [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
33. European Medicines Agency. CHMP assessment report [cited 2013 Nov 21].
34. Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, Nelson DR, Kaita KD, Nader FH, et al., editors. Successful Treatment with Sofosbuvir Regimen Improves Fatigue Scores in Patients with Chronic Hepatitis C. AASLD; 2013: Inova.
35. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol HS, Hebner C, Doehle B, Gontcharova V, Martin R, et al., editors. No Resistance Detected in Four Phase 3 Clinical Studies in HCV Genotypes 1–6 of Sofosbuvir + Ribavirin With or Without Peginterferon. Presented at The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2013 Nov 1-5; Washington, DC: Gilead.
36. Wyles DL. Beyond telaprevir and boceprevir: resistance and new agents for hepatitis C virus infection. Topics in antiviral medicine. 2012 Oct-Nov;20(4):139-45.
37. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1214853 doi]. 2013;368(20):1878-87.
38. Mangia A, Kugelmas M, Everson G, Hinestrosa F, Arterburn S, Chuang S-M, et al., editors. Virologic Response Rates to Sofosbuvir-Containing Regimens Are Similar in Patients With and Without Traditional Negative Predictive Factors: a Retrospective Analysis of Phase 3 Data. Presented at The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2013, Nov 1–5 Washington, DC: AASLD.
39. Wyles D, Nelson D, Swain M, Gish R, Lin M, Chuang S-M, et al., editors. On-Treatment HCV RNA as a Predictor of Virologic Response in Sofosbuvir-Containing Regimens for Genotype 2/3 HCV Infection: Analysis of the FISSION, POSITRON, and FUSION Studies. Presented at The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Nov 1-5; Washington, DC: Gilead.
40. European Medicines Agency. Acceptation Accelerated Assessment; Fax 2013 [cited 2013 Mar 26].
41. Gilead. Gilead announces U.S. FDA priority review designation for Sofosbuvir for the treatment of Hepatitis C: Gilead; 2013.

42. U. S. Food and Drug Administration. Fast Track, Accelerated Approval. [updated 2013 Jun 26; cited 2013 Dec 04]; Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/SpeedingAccessToImportantNewTherapies/ucm128291.htm>.
43. Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999 Nov;11(11):1215-20.
44. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Georg Thieme Verlag Stuttgart / Gesundheitswesen*. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
45. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. *Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:707-15.
46. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e41206.
47. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Böker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol*. 2008;46(1):34-44.
48. Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *Journal of hepatology*. 1997 Mar;26(3):484-91.
49. Schroter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *Journal of clinical microbiology*. 2002 May;40(5):1866-8.
50. Robert Koch Institut. Übermittelte Hepatitis C-Fälle nach Meldekategorie und Meldejahr, Deutschland, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013, Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand: 04.12.2013. [cited 2013 Dec 04]; Available from: <http://www3.rki.de/SurvStat/>.
51. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008 Jan;48(1):148-62.
52. Organisation for Economic Co-operation and Development. Country notes: recent changes in migrations movements and policies 2013.
53. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies [cited 2010 Sep 14]. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf.
54. Niederau C, Hüppe D, Zehnter E, Moller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2012;18(12):1339-47.
55. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe: Gesundheitsberichterstattung des Bundes; [cited 2013 Jul 12].
56. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One*. 2013;8(2):e55285.

57. Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 May;57(5):815-8.
58. Delwaide J, El Saouda R, Gerard C, Belaiche J. Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005 Nov;17(11):1185-9.
59. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463-72.
60. Siebert U, Sroczynski G, German Hepatitis CMG, C HTAEPoH. 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. *German medical science : GMS e-journal*. 2003;1:Doc07.
61. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. 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. *Annals of internal medicine*. 1999 Aug 3;131(3):174-81.
62. Coverdale SA, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Apr;99(4):636-44.
63. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *Journal of hepatology*. 2001 May;34(5):730-9.
64. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
65. Cacopardo B, Nunnari G, Benanti F, Cappellani A, Onorante A, Caltabiano E, et al. Leukocyte interferon alpha early retreatment for Child A HCV genotype 1b-infected cirrhotics intolerant to pegylated interferons. *Infection*. 2009 Jun;37(3):210-5.
66. Craxi A, Koutsounas S, Ogurtsov P, Chemello L, Maticic M, Torras J, et al. Peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response. *J Viral Hepat*. 2012 Feb;19(2):e120-5.
67. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *JHepatol*. [S0168-8278(11)00012-2 pii ;10.1016/j.jhep.2010.12.024 doi]. 2011;55(3):554-63.
68. Carnicer F, Zapater P, Gutierrez A, Garcia A, Ruiz F, Lopez M, et al. Treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients unresponsive to previous treatments with standard interferon as monotherapy or combined with ribavirin. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2005 May;97(5):306-16.
69. Roberts SK, Weltman MD, Crawford DH, McCaughan GW, Sievert W, Cheng WS, et al. Impact of high-dose peginterferon alfa-2A on virological response rates in patients with hepatitis C genotype 1: a randomized controlled trial. *Hepatology*. 2009;50:1045-55.
70. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. 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.* 2011 Apr;15(17):i-xii, 1-210.

71. Singal AK, Jampana SC, Anand BS. 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. *Digestive diseases and sciences.* 2011 Aug;56(8):2221-6.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Darstellung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung gestaltet sich sehr komplex. Dies liegt einerseits daran, dass abhängig von HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, Zirrhose-Status, Status in Bezug auf eine HIV-Ko-Infektion sowie die Eignung für eine Interferon-basierte Therapie jeweils unterschiedliche Sofosbuvir-basierte Regime und Vergleichstherapien berücksichtigt werden müssen, so dass sich allein dadurch eine Vielzahl von Kombinationen (Sofosbuvir-basierte Therapie vs. Vergleichstherapie) ergibt. Zudem sind die Kosten jeweils für die Zielpopulation und die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auszuweisen, wodurch weitere Patientenpopulationen getrennt darzustellen sind. Daher soll zu Beginn des Abschnitts zu den Kosten der Therapie zunächst ein Überblick der zu berücksichtigenden Konstellationen gegeben werden (Tabelle 3-7). Für manche Patientengruppen bestehen sowohl im Hinblick auf die Sofosbuvir-basierte Therapie als auch die Vergleichstherapie mehrere Optionen. In diesen Fällen wurden Annahmen für den Anteil der Zielpopulation getroffen, die mit den möglichen Therapiealternativen behandelt werden.

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

Tabelle 3-7: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, der Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, der Sofosbuvir-basierten Regime und Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika

Anzahl in Zielpopulation insgesamt	Anteil Zielpopulation für Berechnung	Anzahl Zielpopulation für Berechnung der Kosten	Zusatznutzen	Für die Auswahl der Therapieregime relevante Patientencharakteristika					Sofosbuvir-basierte Therapie	Vergleichstherapie
				HCV-Genotyp	Vorbehandlung	Zirrhose	HIV	Interferon-Eignung		
Patienten mit CHC durch GT 1										
73.711	0,25	18.428	ja	GT 1	nein	nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV 24W
73.711	0,25	18.428	ja	GT 1	nein	nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV 48W
73.711	0,25	18.428	nein	GT 1	nein	nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 28W
73.711	0,25	18.428	nein	GT 1	nein	nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	BOC32/PEG48/RBV48W
33.823	0,5	16.912	nein	GT 1	ja	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV 48W
33.823	0,5	16.912	nein	GT 1	ja	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	BOC32/PEG48/RBV48W
5.209	0,25 ¹⁾	1.302	nein	GT 1	nein	ja	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV 48W
5.209	0,25 ¹⁾	1.302	ja	GT 1	nein	ja	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	BOC44/PEG48/RBV48W
5.209	0,5 ¹⁾	2.605	ja	GT 1	nein	ja	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
3.954	1	3.954	nein	GT 1	nein	ja/nein	ja	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
1.695	1	1.695	nein	GT1	ja	ja/nein	ja	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 72W

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

Anzahl in Zielpopulation insgesamt	Anteil Zielpopulation für Berechnung	Anzahl Zielpopulation für Berechnung der Kosten	Zusatznutzen	Für die Auswahl der Therapieregime relevante Patientencharakteristika					Sofosbuvir-basierte Therapie	Vergleichstherapie
				HCV-Genotyp	Vorbehandlung	Zirrhose	HIV	Interferon-Eignung		
57.050	0,7	39.935	ja	GT1	nein	ja/nein	nein	nein	SOF/RBV 24W	kein
57.050	0,3	17.115	nein	GT1	ja	ja/nein	nein	nein	SOF/RBV 24W	kein
2.001	1	2.001	ja	GT 1	nein	ja/nein	ja	nein	SOF/RBV 24W	kein
858	1	858	nein	GT 1	ja	ja/nein	ja	nein	SOF/RBV 24W	kein
Patienten mit CHC durch GT 2										
8.826	1	8.826	ja	GT 2	nein	ja/nein	nein	ja	SOF/RBV 12W	PEG/RBV800 24W
3.782	1	3.782	ja	GT 2	ja	ja/nein	nein	ja	SOF/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
442	1	442	ja	GT 2	nein	ja/nein	ja	ja	SOF/RBV 12W	PEG/RBV800 48W
190	1	190	ja	GT 2	ja	ja/nein	ja	ja	SOF/RBV 24W	PEG/RBV1000 48W
6.700	1	6.700	ja	GT 2	ja/nein	ja/nein	ja/nein	nein	SOF/RBV 12W	kein
Patienten mit CHC durch GT 3										
35.814	1	35.814	ja	GT 3	nein	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV800 24W
15.349	1	15.349	ja	GT 3	ja	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
1.795	1	1.795	nein	GT 3	nein	ja/nein	ja	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV800 48W
769	1	769	ja	GT 3	ja	ja/nein	ja	ja	SOF/RBV 24W	PEG/RBV1000 48W
27.187	1	27.187	ja	GT 3	ja/nein	ja/nein	ja/nein	nein	SOF/RBV 24W	kein
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6										
4.349	1	4.349	ja	GT 4,5,6	nein	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
1.864	1	1.864	nein	GT 4,5,6	ja	ja/nein	nein	ja	SOF/PEG/RBV	PEG/RBV1000 48W

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

Anzahl in Zielpopulation insgesamt	Anteil Zielpopulation für Berechnung	Anzahl Zielpopulation für Berechnung der Kosten	Zusatznutzen	Für die Auswahl der Therapieregime relevante Patientencharakteristika					Sofosbuvir-basierte Therapie	Vergleichstherapie
				HCV-Genotyp	Vorbehandlung	Zirrhose	HIV	Interferon-Eignung		
									12W	
218	1	218	nein	GT 4,5,6	nein	ja/nein	ja	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV800 48W
93	1	93	nein	GT 4,5,6	ja	ja/nein	ja	ja	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV1000 48W
3.301	1	3.301	nein	GT 4,5,6	ja	ja/nein	ja/nein	nein	SOF/RBV 24W	PEG/RBV1000 48W ²⁾
Weitere Patientengruppen										
586	1	586 ³⁾	ja	Patienten mit HCC und TX	ja/nein	ja/nein	ja/nein	nein	SOF/RBV bis TX	kein
4.401	1	4.401	nein	HBV ⁵⁾	ja/nein	ja/nein	ja/nein	ja/nein	geeignete SOF-basierte Regime	geeignete Vergleichstherapie
Zielpopulation gesamt		293.383 ⁵⁾								

- 1) Es wurde angenommen, dass jeweils die Hälfte der Patienten mit PEG/RBV bzw. Protease-Inhibitor/PEG/RBV behandelt wird. Für die Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir ergeben sich somit jeweils Anteile von 25%.
- 2) Die Angaben in den Fachinformationen zur Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 sind unklar. Es wurde daher angenommen, dass diese Patienten hinsichtlich der Vergleichstherapie PEG/RBV wie Patienten mit HCC durch GT 1 behandelt werden.
- 3) Die Anzahl der Patienten mit HCC, die auf Warteliste für eine Transplantation sind, wurde aus der anzunehmenden Prävalenz der CHC-Patienten mit HCC (0,2%) berechnet (s. Abschnitt 3.2.4). Da nicht alle Patienten mit CHC und HCC für eine Transplantation in Frage kommen, ist davon auszugehen, dass die Zahl von 586 Patienten überschätzt ist.
- 4) Die Patienten mit HBV-Ko-Infektion verteilen sich auf alle oben genannten Patientengruppen. Um die Darstellung überschaubar zu halten, wurde auf eine entsprechende Zuordnung verzichtet. Die Kosten für diese Patienten, die ebenfalls zur Zielpopulation gehören, werden als durchschnittliche Kosten berechnet (s. Tabelle 3-16).
- 5) Bei Addition aller in dieser Spalte genannten Zahlen (außer der Anzahl der Patienten mit HCC und TX) ergibt sich eine Summe von 293.383 Patienten. Diese Zahl weicht geringfügig von der berechneten Prävalenz von 293.381 Patienten (s. Abbildung 3-4) ab. Dies beruht auf Rundungsfehlern, da in dieser Tabelle die für Interferon ungeeigneten Patientengruppen differenzierter dargestellt werden mussten als in Abbildung 3-4.

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

Anzahl in Zielpopulation insgesamt	Anteil Zielpopulation für Berechnung	Anzahl Zielpopulation für Berechnung der Kosten	Zusatznutzen	Für die Auswahl der Therapieregime relevante Patientencharakteristika					Sofosbuvir-basierte Therapie	Vergleichstherapie
				HCV-Genotyp	Vorbehandlung	Zirrhose	HIV	Interferon-Eignung		
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HBV: Hepatitis-B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation										

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
TVR + PEG + RBV 24W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TVR + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	TVR: 84 D PEG: 24 D RBV: 168 D
TVR + PEG + RBV 48W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TVR + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 36 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	TVR: 84 D PEG: 48 D RBV: 336 D
BOC + PEG + RBV 28W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen; anschließend BOC + PEG + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 28 Wochen	BOC: 168 D PEG: 28 D RBV: 196 D
BOC + PEG + RBV 48W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 32 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	BOC: 224 D PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TVR + PEG + RBV 12 Wochen, anschließend	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	TVR: 84 D PEG: 48 D RBV: 336 D

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
		PEG + RBV 36 Wochen		
BOC + PEG + RBV 48W 1)	GT 1, therapieerfahren, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 32 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	BOC: 224 D PEG: 48 D RBV: 336 D
BOC + PEG + RBV 48W	GT 1, therapieerfahren, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 44 Wochen		BOC: 308 D PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
TVR + PEG + RBV 48W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TVR + PEG + RBV 12 Wochen, anschließend PEG + RBV 36 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	TVR: 84 D PEG: 48 D RBV: 336 D
BOC + PEG + RBV 48W		3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 44 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	BOC: 308 D PEG: 48 D RBV: 336 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
		PEG + RBV 48 Wochen		
Patienten mit CHC durch GT 1, therapiereifen, HIV-Ko-Infektion, Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapiereifen, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 72W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 72 Wochen	1 Behandlungszyklus von 72 Wochen	PEG: 72 D RBV: 504 D
Patienten mit CHC durch GT 1, für Interferon ungeeignet				
SOF + RBV 24W	GT 1, für Interferon ungeeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 D RBV: 168 D
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet				
SOF + RBV 12W	GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D RBV: 84 D
PEG + RBV800 24W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG: 24 D RBV: 168 D
Patienten mit CHC durch GT 2, therapiereifen, für Interferon geeignet				
SOF + RBV 12W	GT 2, therapiereifen, für Interferon geeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + RBV 12W	GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D RBV: 84 D
PEG + RBV800 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 2, therapiereifen, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + RBV 24 W	GT 2, therapiereifen, HIV-Ko-Infektion, für	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 D RBV: 168 D

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
PEG + RBV1000 48W	Interferon geeignet	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 2, für Interferon ungeeignet				
SOF + RBV 12W	GT 2, für Interferon ungeeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D RBV: 84 D
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV800 24W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG: 24 D RBV: 168 D
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV800 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + RBV 24W	GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 D RBV: 168 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
Patienten mit CHC durch GT 3, für Interferon ungeeignet				
SOF + RBV 24W	GT 3, für Interferon ungeeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 D RBV: 168 D
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6, therapienaiv, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4,5,6, therapienaiv, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6, therapieerfahren, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4,5,6, therapieerfahren, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4,5,6, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV800 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet				
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4,5,6, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	1 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich SOF + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 D PEG: 12 D RBV: 84 D
PEG + RBV1000 48W		1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 D RBV: 336 D
Patienten mit CHC durch GT 4,5,6, für Interferon ungeeignet				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (D)
SOF + RBV 24W	GT 4,5,6, für Interferon ungeeignet	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 D RBV: 168 D
Patienten mit CHC und HCC, auf Warteliste zur Lebertransplantation				
SOF + RBV bis TX	CHC, HCC, Warteliste TX	1 x täglich 2 x täglich SOF + RBV 21 Wochen	1 Behandlungszyklus von 21 Wochen	SOF: 147 D RBV: 147 D
<p>1) Es wird vereinfachend angenommen, dass alle Patienten vormals einen Relaps oder Breakthrough hatten. Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; D: Tage; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom, HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation.</p>				

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

Die in Tabelle 3-8 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

Angaben zum Behandlungsmodus von Sofosbuvir

Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Sofosbuvir 400 mg einmal täglich in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit CHC durch die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 über 12 Wochen fortgeführt werden. Dieses Therapie-schema kann auch bei Patienten mit CHC durch Genotyp 3 eingesetzt werden (1).

Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 2 ist die Anwendung der Zweifachkombinationstherapie von Sofosbuvir/Ribavirin über 12 Wochen empfohlen (1).

Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 1, 4, 5 oder 6, bei denen eine Kontraindikation für Interferon oder eine Interferon-Unverträglichkeit vorliegt, sowie bei Patienten mit CHC durch Genotyp 3, wird die Anwendung der Zweifachkombinationstherapie von Sofosbuvir/Ribavirin über 24 Wochen empfohlen (1).

Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion gelten die gleichen Empfehlungen zur Dosierung und Anwendungsdauer (1).

Für Patienten mit CHC und HCC, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen, empfiehlt die Fachinformation, die Therapie bis zur Lebertransplantation fortzuführen. (2). In der klinischen Studie P7977-2025 lag die mediane Anwendungsdauer für die Zweifachkombinationstherapie aus Sofosbuvir/Ribavirin bei 21 Wochen (3). Daher wird für die folgenden Berechnungen eine Therapiedauer von 21 Wochen angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin

Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Telaprevir 375 mg Tabletten dreimal täglich zunächst in 12-Wochen-Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin, gefolgt von der Behandlung mit Peginterferon alfa mit Ribavirin über eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 bzw. 48 Wochen bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch Genotyp 1. Für Patienten, bei denen eine Zirrhose vorliegt, ist grundsätzlich eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen (4).

Angaben zum Behandlungsmodus von Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin

In den Fachinformationen von Victrelis® sind drei verschiedene Behandlungsmodi mit einer Dosisempfehlung von 800 mg dreimal täglich aufgeführt:

- Bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, ist eine 28-Wochen-Kombinationstherapie zu empfehlen: Peginterferon/Ribavirin über 4 Wochen, gefolgt von einer 24-Wochen-Dreifachkombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin.
- Bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose, die nicht frühzeitig auf eine Therapie ansprechen, soll eine 48-Wochen-Kombinationstherapie durchgeführt werden: Peginterferon/Ribavirin über 4 Wochen, gefolgt von einer Dreifachkombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin über 32 Wochen, anschließend eine Zweifachkombinationstherapie mit Peginterferon/Ribavirin bis Behandlungswochen 48.
- Für Patienten, bei denen eine Zirrhose vorliegt, ist grundsätzlich eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen: 4 Wochen Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin, anschließend 44 Wochen Dreifach-Kombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon alfa/Ribavirin (5).

Angaben zum Behandlungsmodus von Peginterferon/Ribavirin

Laut Fachinformationen von Copegus® und Pegasys® soll Ribavirin aufgeteilt auf zwei Dosen (morgens und abends) in Kombination mit 180 µg Peginterferon alfa-2a einmal wöchentlich eingenommen werden. Abhängig vom Genotyp wird diese Zweifachkombinationstherapie Peginterferon/Ribavirin jeweils für 24 Wochen und 48 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 1, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon alfa/Ribavirin nicht angesprochen haben, wird eine Therapiedauer von 72 Wochen empfohlen (6),(7).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
TVR + PEG + RBV 24W		TVR: 84 Tage PEG: 24 Tage RBV: 168 Tage
TVR + PEG + RBV 48W		TVR: 84 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC + PEG + RBV 28W		BOC: 168 Tage PEG: 28 Tage RBV: 196 Tage
BOC + PEG + RBV 48W		BOC: 224 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	TVR: 84 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC 32 + PEG 48 + RBV 48W ¹⁾	GT 1, therapieerfahren, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	BOC: 224 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC 44 + PEG 48 + RBV 48W	GT 1, therapieerfahren, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	BOC: 308 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
TVR + PEG + RBV 48W		TVR: 84 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC + PEG + RBV 48W		BOC: 308 Tage PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV:336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 72W		PEG: 72 Tage RBV: 504 Tage
Patienten mit CHC durch GT 1, für Interferon ungeeignet		
SOF + RBV 24W	GT 1, für Interferon ungeeignet	SOF: 168 Tage RBV: 168 Tage
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet		
SOF + RBV 12W	GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV800 24W		PEG: 24 Tage RBV: 168 Tage
Patienten mit CHC durch GT 2, therapieerfahren, für Interferon geeignet		
SOF + RBV 12W	GT 2, therapieerfahren, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + RBV 12W	GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV800 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 2, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + RBV 24W	GT 2, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 168 Tage RBV: 168 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 2, für Interferon ungeeignet		
SOF + RBV 12W	GT 2, für Interferon ungeeignet	SOF: 84 Tage RBV: 84 Tage
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV800 24W		PEG: 24 Tage RBV: 168 Tage
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV800 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + RBV 24W	GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 168 Tage RBV: 168 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 3, für Interferon ungeeignet		
SOF + RBV 24W	GT 3, für Interferon ungeeignet	SOF: 168 Tage RBV: 168 Tage
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4,5,6, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4(5,6), therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage RBV: 84 Tage
PEG + RBV800 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet		
SOF + PEG + RBV 12W	GT 4(5,6), therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Inter-	SOF: 84 Tage PEG: 12 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
	feron geeignet	RBV: 84 Tage
PEG + RBV1000 48W		PEG: 48 Tage RBV: 336 Tage
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), für Interferon ungeeignet		
SOF + RBV 24W	GT 4(5,6), für Interferon ungeeignet	SOF: 168 Tage RBV: 168 Tage
Patienten mit CHC und HCC, auf Warteliste für Lebertransplantation		
SOF + RBV bis TX	CHC, HCC, auf Warteliste Leber-TX	SOF: 147 Tage RBV: 147 Tage
<p>1) Es wird vereinfachend angenommen, dass alle Patienten vormals einen Relaps oder Breakthrough hatten.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation.</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 3-10: 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)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
TVR + PEG + RBV 24W	TVR: 84 DDD (504 Tabletten) PEG: 168 DDD (24 Fertigspritzen) RBV: 168 DDD (840 Tabletten)
TVR + PEG + RBV 48W	TVR: 84 DDD (504 Tabletten) PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)

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)
BOC + PEG + RBV 28W	BOC: 168 DDD (2016 Kapseln) PEG: 196 DDD (28 Fertigspritzen) RBV: 196 DDD (980 Tabletten)
BOC + PEG + RBV 48W	BOC: 224 DDD (2688 Kapseln) PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
TVR + PEG + RBV 48W	TVR: 84 DDD (504 Tabletten) PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
BOC 32 + PEG 48 + RBV 48W (ohne Zirrhose) ¹⁾	BOC: 224 DDD (2688 Kapseln) PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
BOC44 + PEG 48 + RBV 48W (mit Zirrhose)	BOC: 308 DDD (3696 Tabletten) PEG: 332 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
TVR + PEG + RBV 48W	TVR: 84 DDD (504 Tabletten) PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
BOC + PEG + RBV 48W	BOC: 308 DDD (3696 Tabletten) PEG: 332 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 72W	PEG: 504 DDD (72 Fertigspritzen) RBV: 504 DDD (2520 Tabletten)

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)
Patienten mit CHC durch GT 1, für Interferon ungeeignet	
SOF + RBV 24W	SOF: k.A. (168 Tabletten) RBV: 168 DDD (840 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet	
SOF + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV800 24W	PEG: 168 DDD (24 Fertigspritzen) RBV: 672 Tabletten
Patienten mit CHC durch GT 2, therapieerfahren, für Interferon geeignet	
SOF + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV800 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 1344 Tabletten
Patienten mit CHC durch GT 2, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + RBV 24W	SOF: k.A. (168 Tabletten) RBV: 168 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 2, für Interferon ungeeignet	
SOF + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV800 24W	PEG: 168 DDD (24 Fertigspritzen) RBV: 672 Tabletten
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	

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)
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV800 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 1344 Tabletten
Patienten mit CHC durch GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + RBV 24W	SOF: k.A. (168 Tabletten) RBV: 168 DDD (840 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 3, für Interferon ungeeignet	
SOF + RBV 24W	SOF: k.A. (168 Tabletten) RBV: 168 DDD (840 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT4 (5,6)	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV800 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritzen) RBV: 1344 Tabletten
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	
SOF + PEG + RBV 12W	SOF: k.A. (84 Tabletten) PEG: 84 DDD (12 Fertigspritzen) RBV: 84 DDD (420 Tabletten)
PEG + RBV1000 48W	PEG: 336 DDD (48 Fertigspritze) RBV: 336 DDD (1680 Tabletten)
Patienten mit CHC durch GT 4(5,6), für Interferon ungeeignet	
SOF + RBV 24W	SOF: k.A. (168 Tabletten) RBV: 168 DDD (840 Tabletten)
Patienten mit CHC und HCC, auf Warteliste für Lebertransplantation	
SOF+RBV bis TX	SOF: k.A. (147 Tabletten) RBV: 147 DDD (735Tabletten)
1) Es wird vereinfachend angenommen, dass alle Patienten vormalig einen Relaps oder Breakthrough hatten. Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen (8). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der günstigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sofosbuvir

Die amtliche DDD für Sofosbuvir steht bislang noch nicht fest. Entsprechend den Angaben der Fachinformation zur Dosierungsempfehlung wurde eine tägliche Dosis von 1 Tablette à 400 mg für die Berechnung des Therapieverbrauchs genommen (1). Dies ergibt eine Tagesdosis von 400 mg, die bei der 12-Wochen-Therapiedauer an 84 Tagen (entspricht 84 Tabletten) verabreicht wird. Der Therapieverbrauch für eine 24-Wochen-Therapie beträgt 168 Tabletten pro Patient pro Jahr. Bei Patienten mit CHC und HCC auf Warteliste für eine Lebertransplantation wurde eine Therapiedauer von 21 Wochen angenommen, so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch auf 147 Tabletten geschätzt wurde.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Telaprevir

Anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Telaprevir wurde eine Tagesdosis von 2.250 mg (3 x 2 Tabletten täglich à 375 mg) festgelegt (4).

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt:

6 Tabletten * 84 Behandlungstage = 504 Tabletten

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,25 g) ergibt:

2.250 mg pro Behandlungstag * 84 Behandlungstage pro Jahr / 2.250 mg = 84 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Boceprevir

Laut Fachinformation wird Boceprevir mit einer empfohlenen Dosierung von 800 mg (4 Kapseln à 200 mg) dreimal täglich verabreicht (5).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 2,4 g) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauer und Patientenpopulationen:

Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose (therapienaiv oder –erfahren)

2.400 mg pro Tag * 224 Tage pro Jahr / 2.400 mg = 224 DDD. Dies entspricht 2.688 Kapseln für eine 48-Wochen-Kombinationstherapie.

Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (therapienaiv oder –erfahren)

2.400 mg pro Tag * 308 Tage pro Jahr / 2.400 mg = 308 DDD. Dies entspricht 3.696 Kapseln für eine 48-Wochen-Therapiedauer.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Peginterferon alfa

Für die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit einer Peginterferon-haltigen Kombinationstherapie kann sowohl Peginterferon alfa-2a als auch Peginterferon alfa-2b eingesetzt werden. Für die Kombination Peginterferon mit Ribavirin ergeben sich je nach HCV-Genotyp unterschiedliche Dosierungen für Ribavirin (siehe entsprechende Fachinformationen (6),(7),(9)). Um eine halbwegs übersichtliche Darstellung der verschiedenen Behandlungsmodi zu gewährleisten, wurden für die Berechnung der Kosten der Therapie lediglich die Anwendung von Peginterferon alfa-2a berücksichtigt.

In der Versorgungsrealität liegt der Anteil von Peginterferon alfa 2a bei fast 60% des Verbrauchs in der Wirkstoffgruppe „Interferone alfa“, Peginterferon alfa 2b umfasst dagegen nur 12,9% des Verbrauchs (10).

Entsprechend der Fachinformation von Pegasys® wird Peginterferon alfa 2a in einer Dosis von 180 µg einmal wöchentlich in einer Fertigspritze verabreicht (7). Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 26 mcg) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauer:

180 µg pro Woche * 12 Tage pro Jahr / 26 µg = 84 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 12 Fertigspritzen für eine 12-Wochen-Kombinationstherapie.

180 µg pro Woche * 24 Tage pro Jahr / 26 µg = 168 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 24 Fertigspritzen für eine 24-Wochen-Kombinationstherapie.

180 µg pro Woche * 28 Tage pro Jahr / 26 µg = 196 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 28 Fertigspritzen für eine 28-Wochen-Kombinationstherapie.

180 µg pro Woche * 48 Tage pro Jahr / 26 µg = 336 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 48 Fertigspritzen für eine 48-Wochen-Kombinationstherapie.

180 µg pro Woche * 72 Tage pro Jahr / 26 µg = 504 DDD (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 72 Fertigspritzen für eine 48-Wochen-Kombinationstherapie.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribavirin

Laut Fachinformation von Copegus® wird Ribavirin in Kombination mit 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a in gewichtsabhängiger Dosis verabreicht: 1.000mg/Tag bei Patienten <75 kg, bzw. 1.200mg/Tag bei Patienten ≥ 75 kg Körpergewicht. Diese Dosisempfehlung gilt für alle CHC-Patienten ohne HIV-Ko-Infektion mit Ausnahme der therapienaiven Patienten mit CHC durch Genotyp 2 bzw. 3, für die täglich 800 mg empfohlen werden. Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion wird für Patienten mit GT 1-Infektion die gewichtsabhängige Dosierung empfohlen, für alle anderen Genotypen die Anwendung von täglich 800 mg. Für alle erfolglos vorbehandelten Patienten wird ebenfalls die gewichtsabhängige Dosierung empfohlen (6). Zur Berechnung des Therapieverbrauchs wird ein Durchschnittsgewicht von 70 kg angenommen, somit kann eine im Allgemeinen eine Dosis von 1.000 mg/Tag (5 Tabletten à 200 mg) für den Verbrauch von Ribavirin angenommen werden.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 1 g) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauern:

1.000 mg pro Tag * 84 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 84 DDD. Dies entspricht 420 Tabletten für eine 12-Wochen-Kombinationstherapie.

1.000 mg pro Tag * 147 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 147 DDD. Dies entspricht 735 Tabletten für eine 21-Wochen-Kombinationstherapie.

1.000 mg pro Tag * 168 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 168 DDD. Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-Wochen-Kombinationstherapie.

1.000 mg pro Tag * 196 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 196 DDD. Dies entspricht 980 Tabletten für eine 28-Wochen-Kombinationstherapie.

1.000 mg pro Tag * 336 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 336 DDD. Dies entspricht 1680 Tabletten für eine 48-Wochen-Kombinationstherapie.

1.000 mg pro Tag * 504 Tage pro Jahr / 1.000 mg = 504 DDD. Dies entspricht 2520 Tabletten für eine 72-Wochen-Kombinationstherapie.

Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird eine täglich fixe Dosis von 800 mg (4 Tabletten à 200 mg) für therapienaive CHC-Patienten mit GT 2,3 einschließlich Patienten mit HIV-Ko-Infektion empfohlen (6). Da diese Dosierungsempfehlung nicht der festgelegten amtlichen DDD entspricht, wird für die Berechnung des Therapieverbrauchs für diese Patientengruppe keine Angabe zu DDD gemacht.

Folgende Therapieschemata werden für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient herangezogen:

12-Wochen-Kombinationstherapie:

800 mg pro Tag * 84 Tage pro Jahr / 200 mg pro Tablette = 336 Tabletten

24-Wochen-Kombinationstherapie:

800 mg pro Tag * 168 Tage pro Jahr / 200 mg pro Tablette = 672 Tabletten

48-Wochen-Kombinationstherapie:

800 mg pro Tag * 336 Tage pro Jahr / 200 mg pro Tablette = 1344 Tabletten.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 3-11: 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
SOF + PEG + RBV 12W	Sofosbuvir (Sovaldi®): 19.999,46 €	19.021,46 € (1,80 € ¹ ; 976,20 € ²)
	Peginterferon-alfa-2a (Pegasys® 180 µg): 3.362,30 €	3.198,72 € (1,80 € ¹ ; 161,78 € ²)
	Ribavirin (Copegus® 200 mg, 168 Tabletten): 1.004,21 €	876,72 € (1,80 € ¹ ; 47,13 € ² ; 78,56 € ³)
SOF + RBV 12W/24W/bis TX	Sofosbuvir (Sovaldi®): 19.999,46 €	19.021,46 € (1,80 € ¹ ; 976,20 € ²)
	Ribavirin (Copegus® 200 mg, 168 Tabletten): 1.004,21 €	876,72 € (1,80 € ¹ ; 47,13 € ² ; 78,56 € ³)
TVR + PEG + RBV 24W/48W	Telaprevir (Incivo® 375 mg, 168 Tabletten): 12.217,09 €	12.215,29 € (1,80 € ¹) ⁴
	Peginterferon-alfa-2a (Pegasys® 180 µg): 3.362,30 €	3.198,72 € (1,80 € ¹ ; 161,78 € ²)
	Ribavirin (Copegus® 200 mg, 168 Tabletten): 1.004,21 €	876,72 € (1,80 € ¹ ; 47,13 € ² ; 78,56 € ³)
BOC + PEG + RBV 28W/48W	Boceprevir (Victrelis® 200 mg, 336 Tabletten): 3.979,56 €	3.977,76 € (1,80 € ¹)
	Peginterferon-alfa-2a (Pegasys® 180 µg): 3.362,30 €	3.198,72 € (1,80 € ¹ ; 161,78 € ²)
	Ribavirin (Copegus® 200 mg, 168 Tabletten): 1.004,21 €	876,72 € (1,80 € ¹ ; 47,13 € ² ; 78,56 € ³)
PEG + RBV 24W/48W/72W	Peginterferon-alfa-2a (Pegasys® 180 µg): 3.362,30 €	3.198,72 € (1,80 € ¹ ; 161,78 € ²)
	Ribavirin (Copegus® 200 mg, 168 Tabletten): 1.004,21 €	876,72 € (1,80 € ¹ ; 47,13 € ² ; 78,56 € ³)
Stand Lauer-Taxe 01. Januar 2014 1) Rabatt nach §130 SGB V 2) Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 3) Rabatt nach 130a Abs. 3b SGB V 4) Für Incivo wird aktuell kein Rabatt nach §130a angegeben, sondern lediglich ein Rabatt nach §130 b in Höhe von 2088,34 €(excl. MwSt). 5) Für Victrelis wird aktuell kein Rabatt nach §130a angegeben, sondern lediglich ein Rabatt nach §130 b in Höhe von 680,00 €(excl. MwSt). Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation.		

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

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-10) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-11) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Sofosbuvir

Der Apothekenabgabepreis von Sovaldi® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten und einer Wirkstärke von 400 mg pro Tablette beträgt 19.999,46 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 976,20 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 19.021,46 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Sovaldi® wurden die Kosten pro Tablette mit 679,34 € (aufgerundeter Wert) = 19.021,46 € pro Packung / 28 Tabletten ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Telaprevir

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Telaprevir wurde unter Berücksichtigung einer patienten- und therapiegerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination der günstigste Apothekenabgabepreis von Incivo® 375 mg (168 Tabletten) aus der Lauer-Taxe (Preisstand 01.01.2014) entnommen (11). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts (Apothekenrabatt: 1,80 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive jeweils von 12.215,29 € pro Packung für Incivo® 375 mg.

Basierend auf dem Packungspreis von Incivo® wurden die Kosten pro Tablette mit 72,71 € (aufgerundeter Wert) = 12.215,29 € pro Packung / 168 Tabletten ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Boceprevir

Der Apothekenabgabepreis von Victrelis® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 336 Tabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Tablette beträgt 3.979,56 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Ra-

batts (Apothekenrabatt: 1,80 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.977,76 € pro Packung (12).

Basierend auf dem Packungspreis von Victrelis® wurden die Kosten pro Tablette mit 11,84 € (aufgerundeter Wert) = 3.977,76 € pro Packung / 336 Tabletten ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Peginterferon-alfa-2a

Der Apothekenabgabepreis für Pegasys® beruht auf der Wirkstärke von 180 µg pro Fertigspritze und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 01.01.2014, Online-Version) entnommen (13). Der Apothekenabgabepreis beträgt 3.362,30 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 161,78 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.198,72 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys® wurden die Kosten pro Fertigspritze mit 266,56 € (aufgerundeter Wert) = 3.198,72 € pro Packung / 12 Fertigspritzen ermittelt.

Angaben zu den Kosten von Ribavirin

Der Apothekenabgabepreis für Copegus® beruht auf der Wirkstärke von 200 mg pro Tablette und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 01.01.2014, Online-Version) entnommen (14). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.004,21 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 47,13 € Generika-Rabatt: 78,56 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 876,72 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Copegus® wurden die Kosten pro Tablette mit 5,22 € (aufgerundeter Wert) = 876,72 € pro Packung / 168 Tabletten ermittelt.

Berechnung der Jahresarzneimittelkosten

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

Im Folgend werden die Kosten der Arzneimitteltherapie basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und zu den Arzneimittelkosten ermittelt. Die Berechnungsvorgehensweise jeweils Therapieschemas werden in der Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittskosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Tablette/Fertigspritze	Jahresdurchschnittsverbrauch	Jahresarzneimittelkosten
SOF + PEG + RBV 12W			62.455,08 €
Sofosbuvir	679,34 €	84	57.064,56 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	12	3.198,72 €
Ribavirin	5,22 €	420	2.191,80 €
SOF + RBV 12W			59.256,36 €
Sofosbuvir	679,34 €	84	57.064,56 €
Ribavirin	5,22 €	420	2.191,80 €
SOF + RBV 24W			118.512,72 €
Sofosbuvir	679,34 €	168	114.129,12 €
Ribavirin	5,22 €	840	4.383,60 €
SOF + RBV bis TX			103.698,63 €
Sofosbuvir	679,34 €	147	99.862,98 €
Ribavirin	5,22 €	735	3.835,65 €
TVR + PEG + RBV 24W			47.426,88 €
Telaprevir	72,71 €	504	36.645,84 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	24	6.397,44 €
Ribavirin	5,22 €	840	4.383,60 €
TVR + PEG + RBV 48W			58.207,92 €
Telaprevir	72,71 €	504	36.645,84 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	48	12.794,88 €
Ribavirin	5,22 €	1680	8.767,20 €
BOC + PEG + RBV 28W			36.447,32 €
Boceprevir	11,84 €	2016	23.869,44 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	28	7.463,68 €
Ribavirin	5,22 €	980	5.114,20 €
BOC320 + PEG48 + RBV 48W (ohne Zirrhose) ¹⁾			53.388,00 €
Boceprevir	11,84 €	2688	31.825,92 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	48	12.794,88 €
Ribavirin	5,22 €	1680	8.767,20 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Tablette/Fertigspritze	Jahresdurchschnittsverbrauch	Jahresarzneimittelkosten
BOC44 + PEG48 + RBV 48W (mit Zirrhose)			65.322,72 €
Boceprevir	11,84 €	3696	43.760,64 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	48	12.794,88 €
Ribavirin	5,22 €	1680	8.767,20 €
PEG + RBV1000 24W			10.781,04 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	24	6.397,44 €
Ribavirin	5,22 €	840	4.383,60 €
PEG + RBV800 24W			9.904,32 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	24	6.397,44 €
Ribavirin	5,22 €	672	3.506,88 €
PEG + RBV1000 48W			21.562,08 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	48	12.794,88 €
Ribavirin	5,22 €	1680	8.767,20 €
PEG + RBV800 48W			19.808,64 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	48	12.794,88 €
Ribavirin	5,22 €	1344	7.013,76 €
PEG + RBV1000 72W			32.343,12 €
Peginterferon-Alpha-2a	266,56 €	72	19.192,32 €
Ribavirin	5,22 €	2520	13.150,80 €
1) Es wird vereinfachend angenommen, dass alle Patienten vormals einen Relaps oder Breakthrough hatten. Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation.			

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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
SOF + PEG + RBV 12W	Jeweils alle für Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5,6 (außer therapieerfahrene Patienten mit GT 3 und HIV-Ko-Infektion und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation)	Grundpauschale der Behandlung	1	1
		Grundpauschale Labormedizin	1	1
		Blutbild mit Differentialblutbild	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serum-Kreatinin	5	5
		Leberfunktionswerte	5	5
		Schilddrüsenfunktionswerte	5	5
		Harnsäure	5	5
SOF + RBV 12W	Alle Patienten mit CHC durch GT 2 (außer therapieerfahrene Patienten mit HIV-Ko-Infektion und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation)	Grundpauschale der Behandlung	1	1
		Grundpauschale Labormedizin	1	1
		Blutbild mit Differentialblutbild	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serum-Kreatinin	5	5
		Leberfunktionswerte	5	5
		Harnsäure	5	5
		SOF + RBV 24W	Für Interferon geeignete, therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion und alle für Interferon ungeeigneten Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5,6 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation)	Grundpauschale der Behandlung
Grundpauschale Labormedizin	2			2
Blutbild mit Differentialblutbild	8			8
Elektrolyte	8			8
Serum-Kreatinin	8			8
Leberfunktionswerte	8			8

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
		Harnsäure	8	8
SOF + RBV bis TX	Patienten mit CHC und HCC auf Warteliste für Lebertransplantation	Grundpauschale der Behandlung	2	2
		Grundpauschale Labormedizin	2	2
		Blutbild mit Differentialblutbild	7	7
		Elektrolyte	7	7
		Serum-Kreatinin	7	7
		Leberfunktionswerte	7	7
		Harnsäure	7	7
TVR + PEG + RBV 24W	Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	Grundpauschale der Behandlung	2	2
		Grundpauschale Labormedizin	2	2
		HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Blutbild mit Differentialblutbild	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Harnsäure	8	8
TVR + PEG + RBV 48W	Jeweils für Interferon geeignete Patienten: Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, bei denen 48-wöchige Therapie erforderlich ist Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose	Grundpauschale der Behandlung	4	4
		Grundpauschale Labormedizin	4	4
		HCV-RNA-Bestimmung	5	5
		Blutbild mit Differentialblutbild	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serum-Kreatinin	14	14

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
		Leberfunktionswerte	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Harnsäure	14	14
BOC + PEG + RBV 28W	Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	Grundpauschale der Behandlung	3	3
		Grundpauschale Labormedizin	3	3
		HCV-RNA-Bestimmung	4	4
		Blutbild mit Differentialblutbild	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Harnsäure	8	8
		Triglyceride	8	8
		Cholesterinwerten	8	8
BOC + PEG + RBV 48W	Jeweils für Interferon geeignete Patienten: Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, bei denen 48-wöchige Therapie erforderlich ist Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose	Grundpauschale der Behandlung	4	4
		Grundpauschale Labormedizin	4	4
		HCV-RNA-Bestimmung	4	4
		Blutbild mit Differentialblutbild	13	13
		Elektrolyte	13	13
		Serum-Kreatinin	13	13
		Leberfunktionswerte	13	13
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13

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
		Harnsäure	13	13
		Triglyceride	13	13
		Cholesterinwerten	13	13
		Glucose	13	13
PEG + RBV 24W	Patienten mit CHC durch GT 2,3, therapienaiv, für Interferon geeignet	Grundpauschale der Behandlung	2	2
		Grundpauschale Labormedizin	2	2
		HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Blutbild mit Differentialblutbild	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
PEG + RBV 48W	Jeweils für Interferon geeignete Patienten: Patienten mit CHC durch GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose Alle Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion (außer therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation)	Grundpauschale der Behandlung	4	4
		Grundpauschale Labormedizin	4	4
		HCV-RNA-Bestimmung	4	4
		Blutbild mit Differentialblutbild	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serum-Kreatinin	14	14
		Leberfunktionswerte	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Harnsäure	14	14
PEG + RBV 72W	Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, HIV	Grundpauschale der Behandlung	6	4

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
	Ko--Infektion	Grundpauschale Labormedizin	6	4
		HCV-RNA-Bestimmung	5	4
		Blutbild mit Differentialblutbild	20	15
		Elektrolyte	20	15
		Serum-Kreatinin	20	15
		Leberfunktionswerte	20	15
		Schilddrüsenfunktionswerte	20	15
		Harnsäure	20	15
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp, HCC: hepatozelluläres Karzinom, HIV: humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für Sovaldi®, Incivo®, Victrelis®, Pegasys® und Copegus® wurden die in Tabelle 3-13 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigen, die durch erforderliche zusätzlichen Leistungen (bspw. notwendige diagnostische Tests, regelmäßig durchzuführende Laboruntersuchungen etc.) anfallen. Zugleich sind nur die in den Fachinformationen definierten Soll/Muss-Kriterien zu erforderlichen Maßnahmen berücksichtigt worden, die für alle Patienten während der Therapie empfohlen werden. Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben werden die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Sofosbuvir

Grundpauschale der Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Gemäß Fachinformation von Sofosbuvir sollte die Behandlung von einem auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis C-Behandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. (1). Daher sind die Behandlungspauschale für die Ärzte und die Laborpauschale für die laborärzt-

lichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich.

Diese ärztlichen Leistungen fallen für die Patienten unter der Therapie mit Sofosbuvir einmalig pro Quartal an.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Telaprevir

Grundpauschale der Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformation von Incivo® sollte die Behandlung „durch einen Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.“ (4). Daher sind die Behandlungspauschale für die Ärzte und die Laborpauschale für die laborärztlichen Leistungen aufgrund der regelmäßigen therapiebedingten Überwachungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich.

Diese ärztlichen Leistungen fallen für die Patienten unter der Therapie mit Telaprevir einmalig pro Quartal an.

Bestimmung der HCV-RNA

Die quantitative Bestimmung der HCV-RNA 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. Gemäß Fachinformation von Incivo® soll der HCV-RNA-Wert in den Wochen 4, 12, 24 und bei erforderlicher längerer Therapiedauer zusätzlich alle 12 Wochen bestimmt werden (4).

Laboruntersuchungen

Die in Tabelle 3-13 dargestellte Anzahl und Häufigkeit der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Telaprevir orientieren sich an den Angaben der Fachinformationen von Incivo®: vor Therapiebeginn müssen Blutbild mit Differentialblutbild, Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Leberfunktionswerte, TSH und Harnsäure untersucht werden. Diese Laboruntersuchungen werden empfohlen in den Behandlungswochen 2, 4, 8, 12 und danach alle 4 Wochen regelmäßig durchzuführen (4).

Daraus ergibt sich, dass die Laboruntersuchungen jeweils 8- bzw. 14-mal pro Patient und Jahr bei einer Therapiedauer von 24 bzw. 48 Wochen durchgeführt werden müssen.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Boceprevir

Grundpauschale der Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformation von Victrelis® sollte die Therapie mit Boceprevir nur von einem Arzt durchgeführt und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat (5).

Die Behandlungspauschale des behandelnden Arztes sowie die Grundpauschale für die laborärztlichen Leistungen sind aufgrund der regelmäßigen Untersuchungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an.

Bestimmung der HCV-RNA

Entsprechend der Angaben der Fachinformation von Victrelis® ist die Bestimmung der HCV-RNA zur Therapiekontrolle in den Wochen 8, 12, 24, 28 und 48 erforderlich (5).

Laboruntersuchungen

Gemäß Fachinformation von Victrelis® sind folgende Laboruntersuchungen notwendig: großes Blutbild, Bestimmung von Glucose, Harnsäure-, Triglyzerid- und Cholesterinwerten. Diese Untersuchungen sind erforderlich vor der Behandlung, in den Behandlungswochen 4 und 8 sowie anschließend im 4-wöchentlichen Abstand (5).

Daraus ergibt sich, dass die Laboruntersuchungen jeweils 8- bzw. 13-mal pro Patient und Jahr bei einer Therapiedauer von 24 bzw. 48 Wochen durchgeführt werden müssen.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Peginterferon-Alpha

Grundpauschale der Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformationen von Pegasys® und PegIntron® sollte die Therapie mit Peginterferon-alfa-2a und 2b nur von einem auf dem Gebiet der chronischen Hepatitis C-Behandlung erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden (7),(9).

Die Behandlungspauschale des behandelnden Arztes sowie die Grundpauschale für die laborärztlichen Leistungen sind aufgrund der regelmäßigen Untersuchungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an.

Bestimmung der HCV-RNA

Entsprechend den Anforderungen der Fachinformationen von Pegasys® und PegIntron® ist die regelmäßige Bestimmung der HCV-RNA zur Therapiekontrolle in den Wochen 4, 12, 24, 48 und 72 erforderlich (7),(9).

Laboruntersuchungen

Gemäß Fachinformationen von Pegasys® und PegIntron® werden folgende Laboruntersuchungen vor und während der Therapie empfohlen: Thrombozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl, TSH, T4 und Leberfunktionstests (Bilirubin, GPT). Diese Laboruntersuchungen müssen vor der Behandlung, in den Wochen 2, 4 und danach in regelmäßigen (4-wöchentlichen) Abständen durchgeführt werden (7),(9).

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Ribavirin

Grundpauschale der Behandlung und Grundpauschale Labormedizin

Laut Fachinformation von Copegus® sollte die Therapie mit Ribavirin von einem Arzt, eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat (6).

Die Behandlungspauschale des behandelnden Arztes sowie die Grundpauschale für die laborärztlichen Leistungen sind aufgrund der regelmäßigen Untersuchungen und Arzneimittelverschreibungen erforderlich und fallen für alle Patienten jeweils einmalig pro Quartal an.

Bestimmung der HCV-RNA

Entsprechend der Anforderungen der Fachinformation von Copegus® ist die Bestimmung der HCV-RNA zur Therapiekontrolle in den Wochen 4, 12, 24, 48 und 72 erforderlich (6).

Laboruntersuchungen

In der Fachinformation von Copegus® sind folgende Laboruntersuchungen angegeben: vollständiges Blutbild und Differenzialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Serumkreatinin, Leberfunktionstest, Harnsäure, die vor der Behandlung durchgeführt werden müssen. Nach Therapiebeginn sollen diese Labortests in den Behandlungswochen 2, 4 und danach im 4-wöchentlichen Abstand regelmäßig durchgeführt werden (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro¹
Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr (EBM Ziffer 13211) ²	20,20 €
Laboratoriumsmedizinische Pauschalen (EBM Ziffer 12220)	1,40 €
HCV-RNA-Bestimmung (EBM Ziffer 32823)	89,50 €
Vollständiger Blutstatus (EBM Ziffer 32122)	1,10 €
Elektrolyte	0,75 €
Kalium (EBM Ziffer 32081)	0,25 €
Calcium (EBM Ziffer 32082)	0,25 €
Natrium (EBM Ziffer 32083)	0,25 €
Kreatinin (EBM Ziffer 32066)	0,25 €
Leberfunktionswerte	1,00 €
GOT (ALT) (EBM Ziffer 32069)	0,25 €
GPT (AST) (EBM Ziffer 32070)	0,25 €
Gamma-GT (EBM Ziffer 32071)	0,25 €
Gesamtbilirubin (EBM Ziffer 32058)	0,25 €
Schilddrüsenfunktionswerte	6,70 €
TSH (EBM Ziffer 32101)	3,00 €
Freies Thyroxin (fT4) (EBM Ziffer 32320)	3,70 €
Harnsäure (EBM Ziffer 32064)	0,25 €
Triglyceride (EBM Ziffer 32063)	0,25 €
Cholesterinwerten	0,75 €
Cholesterin gesamt (EBM Ziffer 32060)	0,25 €
HDL-Cholesterin (EBM Ziffer 32061)	0,25 €
LDL-Cholesterin (EBM Ziffer 32062)	0,25 €
Glucose (EBM Ziffer 32025)	1,60 €
¹ EBM 2013 Stand: 4. Quartal 2013 (15)	
² Basierend auf Durchschnittsalter der HCV-Patienten (16).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern für die in Tabelle 3-14 dargestell-

ten ärztlichen Leistungen und Laboruntersuchungen herangezogen. Der aktuell gültige bundeseinheitliche Orientierungswert und der kalkulatorische Punktwert liegen bei 10 Cent (Stand: 01.10.2013) (15).

Ärztliche Leistungen

Die aufgeführten Kosten pro Einheit der einzelnen GKV-Leistungen für zusätzlich notwendige ärztlichen Leistungen in Bezug auf Grundpauschale ärztlicher Behandlung und labormedizinische Pauschale wurden aus dem EBM 2013 (Stand: 4. Quartal 2013) entnommen (15). Laut EBM 2013 werden diese Leistungen pro Quartal wie in Tabelle 3-14 angegeben vergütet.

Regelmäßige Laboruntersuchungen

Die aufgeführten Kosten pro Einheit der einzelnen GKV-Leistungen für zusätzlich notwendige Laboruntersuchungen wurden aus dem EBM 2013 (Stand: 4. Quartal 2013) entnommen (15). Laut EBM 2013 werden diese Leistungen pro Untersuchung wie angegeben pauschal vergütet.

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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 ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
SOF + PEG + RBV 12W	Alle für Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=118.392 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	20,20 €	2.391.518,40 €
		Grundpauschale Labormedizin	1,40 €	165.748,80 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	5,50 €	651.156,00 €
		Elektrolyte	3,75 €	443.970,00 €
		Serum-Kreatinin	1,25 €	147.990,00 €
		Leberfunktionswerte	5,00 €	591.960,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	33,50 €	3.966.132,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Harnsäure	1,25 €	147.990,00 €
		Gesamt	71,85 €	8.506.465,20 €
	Alle für Interferon geeigneten Patienten mit CHC durch GT 3 (außer therapieerfahrene Patienten HIV-Ko-Infektion und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=52.958 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	20,20 €	1.069.751,60 €
		Grundpauschale Labormedizin	1,40 €	74.141,20 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	5,50 €	291.269,00 €
		Elektrolyte	3,75 €	198.592,50 €
		Serum-Kreatinin	1,25 €	66.197,50 €
		Leberfunktionswerte	5,00 €	264.790,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	33,50 €	1.774.093,00 €
		Harnsäure	1,25 €	66.197,50 €
		Gesamt	71,85 €	3.805.032,30 €
		Alle für Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=6.524 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	20,20 €
	Grundpauschale Labormedizin		1,40 €	9.133,60 €
	Blutbild mit Differentialblutbild		5,50 €	35.882,00 €
	Elektrolyte		3,75 €	24.465,00 €
	Serum-Kreatinin		1,25 €	8.155,00 €
	Leberfunktionswerte		5,00 €	32.620,00 €
	Schilddrüsenfunktionswerte		33,50 €	218.554,00 €
	Harnsäure		1,25 €	8.155,00 €
	Gesamt		71,85 €	468.749,40 €
SOF + RBV 12W	Alle Patienten mit CHC durch GT 2 (außer therapieerfahrene Patienten mit HIV-Ko-Infektion und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=19.750 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	20,20 €	398.950,00 €
		Grundpauschale Labormedizin	1,40 €	27.650,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	5,50 €	108.625,00 €
		Elektrolyte	3,75 €	74.062,50 €
		Serum-Kreatinin	1,25 €	24.687,50 €
		Leberfunktionswerte	5,00 €	98.750,00 €
		Harnsäure	1,25 €	24.687,50 €
		Gesamt	38,35 €	757.412,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
SOF + RBV 24W	Für Interferon geeignete, therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 mit HIV-Ko-Infektion (n=959 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	38.743,60 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	2.685,20 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	8.439,20 €
		Elektrolyte	6,00 €	5.754,00 €
		Serum-Kreatinin	2,00 €	1.918,00 €
		Leberfunktionswerte	8,00 €	7.672,00 €
		Harnsäure	2,00 €	1.918,00 €
		Gesamt	70,00 €	67.130,00 €
	Alle für Interferon ungeeigneten Patienten mit CHC durch GT 1 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=59.909 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	2.420.323,60 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	167.745,20 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	527.199,20 €
		Elektrolyte	6,00 €	359.454,00 €
		Serum-Kreatinin	2,00 €	119.818,00 €
		Leberfunktionswerte	8,00 €	479.272,00 €
		Harnsäure	2,00 €	119.818,00 €
		Gesamt	70,00 €	4.193.630,00 €
	Alle für Interferon ungeeigneten Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=3.301 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	133.360,40 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	9.242,80 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	29.048,80 €
		Elektrolyte	6,00 €	19.806,00 €
		Serum-Kreatinin	2,00 €	6.602,00 €
		Leberfunktionswerte	8,00 €	26.408,00 €
		Harnsäure	2,00 €	6.602,00 €
		Gesamt	70,00 €	231.070,00 €
	Alle für Interferon ungeeigneten Patienten mit CHC durch GT 3 (außer Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=27.187 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	1.098.354,80 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	76.123,60 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	239.245,60 €
		Elektrolyte	6,00 €	163.122,00 €
Serum-Kreatinin		2,00 €	54.374,00 €	
Leberfunktionswerte		8,00 €	217.496,00 €	
Harnsäure		2,00 €	54.374,00 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Gesamt	70,00 €	1.903.090,00 €
SOF + RBV bis TX	Patienten mit CHC und HCC auf Warteliste für Lebertransplantation (n=586 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	23.674,40 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	1.640,80 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	7,70 €	4.512,20 €
		Elektrolyte	5,25 €	3.076,50 €
		Serum-Kreatinin	1,75 €	1.025,50 €
		Leberfunktionswerte	7,00 €	4.102,00 €
		Harnsäure	1,75 €	1.025,50 €
		Gesamt	66,65 €	39.056,90 €
TVR + PEG + RBV 24W	Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet (n=18.428 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	744.481,10 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	51.597,70 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €	4.947.850,88 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	162.164,20 €
		Elektrolyte	6,00 €	110.566,50 €
		Serum-Kreatinin	2,00 €	36.855,50 €
		Leberfunktionswerte	8,00 €	147.422,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 €	987.727,40 €
		Harnsäure	2,00 €	36.855,50 €
		Gesamt	392,10 €	7.225.520,78 €
TVR + PEG + RBV 48W	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, ohne Zirrhose, bei denen 48-wöchige Therapie erforderlich ist (n=18.428 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	1.488.962,20 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	103.195,40 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	8.246.418,13 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	283.787,35 €
		Elektrolyte	10,50 €	193.491,38 €
		Serum-Kreatinin	3,50 €	64.497,13 €
		Leberfunktionswerte	14,00 €	257.988,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	1.728.522,95 €
		Harnsäure	3,50 €	64.497,13 €
		Gesamt	674,60 €	12.431.360,15 €
	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	1.366.449,20 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	94.704,40 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	7.567.896,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro	
	(n=16.9112 Patienten, gerundeter Wert)	Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	260.437,10 €	
		Elektrolyte	10,50 €	177.570,75 €	
		Serum-Kreatinin	3,50 €	59.190,25 €	
		Leberfunktionswerte	14,00 €	236.761,00 €	
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	1.586.298,70 €	
		Harnsäure	3,50 €	59.190,25 €	
		Gesamt	674,60 €	11.408.497,90 €	
	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, mit Zirrhose (n=1.302 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	105.221,80 €	
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	7.292,60 €	
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	582.756,88 €	
		Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	20.054,65 €	
		Elektrolyte	10,50 €	13.673,63 €	
		Serum-Kreatinin	3,50 €	4.557,88 €	
		Leberfunktionswerte	14,00 €	18.231,50 €	
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	122.151,05 €	
		Harnsäure	3,50 €	4.557,88 €	
		Gesamt	674,60 €	878.497,85 €	
		BOC + PEG + RBV 28W Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet (n=18.428 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	60,60 €	1.116.721,65 €
			Grundpauschale Labormedizin	4,20 €	77.396,55 €
			HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	6.597.134,50 €
Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €		162.164,20 €		
Elektrolyte	6,00 €		110.566,50 €		
Serum-Kreatinin	2,00 €		36.855,50 €		
Leberfunktionswerte	8,00 €		147.422,00 €		
Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 €		987.727,40 €		
Harnsäure	2,00 €		36.855,50 €		
Triglyceride	2,00 €		36.855,50 €		
Cholesterinwerten	6,00 €		110.566,50 €		
Glucose	12,80 €		235.875,20 €		
Gesamt	524,00 €		9.656.141,00 €		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
BOC + PEG + RBV 48W	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, ohne Zirrhose, bei denen 48-wöchige Therapie erforderlich ist (n=18428 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	1.488.962,20 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	103.195,40 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	6.597.134,50 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	14,30 €	263.516,83 €
		Elektrolyte	9,75 €	179.670,56 €
		Serum-Kreatinin	3,25 €	59.890,19 €
		Leberfunktionswerte	13,00 €	239.560,75 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	1.605.057,03 €
		Harnsäure	3,25 €	59.890,19 €
		Triglyceride	3,25 €	59.890,19 €
		Cholesterinwerten	9,75 €	179.670,56 €
		Glucose	20,80 €	383.297,20 €
		Gesamt	608,85 €	11.219.735,59 €
Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ	(n=16912 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	1.366.449,20 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	94.704,40 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	6.054.317,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	14,30 €	241.834,45 €
		Elektrolyte	9,75 €	164.887,13 €
		Serum-Kreatinin	3,25 €	54.962,38 €
		Leberfunktionswerte	13,00 €	219.849,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	1.472.991,65 €
		Harnsäure	3,25 €	54.962,38 €
		Triglyceride	3,25 €	54.962,38 €
		Cholesterinwerten	9,75 €	164.887,13 €
		Glucose	20,80 €	351.759,20 €
		Gesamt	608,85 €	10.296.566,78 €
Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapienativ, mit Zirrhose	(n=1302 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	105.221,80 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	7.292,60 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	466.205,50 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	14,30 €	18.622,18 €
		Elektrolyte	9,75 €	12.696,94 €
		Serum-Kreatinin	3,25 €	4.232,31 €
		Leberfunktionswerte	13,00 €	16.929,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	113.425,98 €
		Harnsäure	3,25 €	4.232,31 €
		Triglyceride	3,25 €	4.232,31 €
		Cholesterinwerten	9,75 €	12.696,94 €
		Glucose	20,80 €	27.086,80 €
		Gesamt	608,85 €	792.874,91 €
PEG + RBV 24W	Patienten mit CHC durch GT 2,3 therapie-naiv, für Interferon geeignet (n=44640 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	40,40 €	1.803.456,00 €
		Grundpauschale Labormedizin	2,80 €	124.992,00 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	15.981.120,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	8,80 €	392.832,00 €
		Elektrolyte	6,00 €	267.840,00 €
		Serum-Kreatinin	2,00 €	89.280,00 €
		Leberfunktionswerte	8,00 €	357.120,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 €	2.392.704,00 €
		Harnsäure	2,00 €	89.280,00 €
		Gesamt	481,60 €	21.498.624,00 €
PEG + RBV 48W	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 1, therapie-naiv, mit Zirrhose (n=2605 Patienten, gerundeter Wert)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	210.443,60 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	14.585,20 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	932.411,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	40.109,30 €
		Elektrolyte	10,50 €	27.347,25 €
		Serum-Kreatinin	3,50 €	9.115,75 €
		Leberfunktionswerte	14,00 €	36.463,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	244.302,10 €
		Harnsäure	3,50 €	9.115,75 €
		Gesamt	585,10 €	1.523.892,95 €
	Interferon geeignete Patienten mit CHC durch GT 2,3, therapie-naiv, und Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 (n=25344 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	210.443,60 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	14.585,20 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	932.411,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	40.109,30 €
		Elektrolyte	10,50 €	27.347,25 €
		Serum-Kreatinin	3,50 €	9.115,75 €
		Leberfunktionswerte	14,00 €	36.463,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	244.302,10 €
		Harnsäure	3,50 €	9.115,75 €
		Gesamt	585,10 €	1.523.892,95 €
	Alle Interferon geeigneten Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion (außer therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 1 und Patienten mit HCC auf Warteliste Lebertransplantation) (n=7461 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung	80,80 €	602.848,80 €
		Grundpauschale Labormedizin	5,60 €	41.781,60 €
		HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €	2.671.038,00 €
		Blutbild mit Differentialblutbild	15,40 €	114.899,40 €
		Elektrolyte	10,50 €	78.340,50 €
		Serum-Kreatinin	3,50 €	26.113,50 €
		Leberfunktionswerte	14,00 €	104.454,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	699.841,80 €
		Harnsäure	3,50 €	26.113,50 €
		Gesamt	585,10 €	4.365.431,10 €
		PEG + RBV 72W ²⁾	Alle Interferon geeigneten Patienten mit CHC durch GT 1, therapieerfahren, HIV Ko-Infektion (n=1695 Patienten)	Grundpauschale der Behandlung
Grundpauschale Labormedizin	5,60 €			9.492,00 €
HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €			606.810,00 €
Blutbild mit Differentialblutbild	16,50 €			27.967,50 €
Elektrolyte	11,25 €			19.068,75 €
Serum-Kreatinin	3,75 €			6.356,25 €
Leberfunktionswerte	15,00 €			25.425,00 €
Schilddrüsenfunktionswerte	100,50 €			170.347,50 €
Harnsäure	3,75 €			6.356,25 €
Gesamt	595,15 €			1.008.779,25 €

1) Für Patientengruppen mit mehreren möglichen Therapieregimen wurden die in Tabelle 3-7 genannten Anteile berücksichtigt. Wenn sich durch die Berechnung der Patientenanteile Bruchzahlen ergeben haben, wurden zur Berechnung der Zusatzkosten die Bruchzahlen verwendet. Die in dieser Tabelle angegebenen Patientenzahlen sind jedoch gerundete Werte.

2) Es handelt sich um die Zusatzkosten notwendiger GKV-Leistungen für die Therapieregime PEG/RBV 72W pro Patienten im ersten Jahr. Im zweiten Jahr fallen die Zusatzkosten pro Patienten von 182,95 € an.

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HIV: humanes Immundefizienzvirus; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 bewer-

tende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
SOF + PEG + RBV 12W	TVR + PEG + RBV 24W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	47.426,88 €	1.150.906.600 €	873.970.688 €	1.150.906.600 €	873.970.688 €
SOF + PEG + RBV 12W	TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	58.207,92 €	1.150.906.600 €	1.072.640.998 €	1.150.906.600 €	1.072.640.998 €
SOF + PEG + RBV 12W	BOC + PEG + RBV 28W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	36.447,32 €	1.150.906.600 €	671.642.101 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	BOC + PEG + RBV 48W	GT 1, therapienaiv, ohne Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	53.388,00 €	1.150.906.600 €	983.820.717 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	62.455,08 €	58.207,92 €	1.056.209.085 €	984.383.239 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	BOC + PEG + RBV 48W (ohne Zirrhose)	GT 1, therapieerfahren, für Interferon geeignet	62.455,08 €	53.388,00 €	981.640.724 €	839.128.458 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	BOC + PEG + RBV 48W (mit Zirrhose)	GT 1, therapieerfahren, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	65.322,72 €	74.673.982 €	78.102.656 €	0 €	0 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
SOF + PEG + RBV 12W	TVR + PEG + RBV 48W	GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	58.207,92 €	81.332.128 €	75.801.264 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	BOC + PEG + RBV 48W	GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	65.322,72 €	81.332.128 €	85.066.512 €	81.332.128 €	85.066.512 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 1, therapienaiv, mit Zirrhose, für Interferon geeignet	62.455,08 €	21.562,08 €	162.664.256 €	56.158.437 €	162.664.256 €	56.158.437 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	62.455,08 €	20.091,68 €	246.947.386 €	79.442.503 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 72W	GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	62.455,08 €	32.343,12 €	105.861.361 €	54.821.588 €	0 €	0 €
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie	GT 1, therapienaiv, für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	4.732.843.570 €	0 €	4.732.843.570 €	0 €
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie	GT 1, therapieerfahren, für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	2.028.361.530 €	0 €	0 €	0 €
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie	GT 1, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	237.143.953 €	0 €	237.143.953 €	0 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie	GT 1, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	101.683.914 €	0 €	0 €	0 €
SOF + RBV 12W	PEG + RBV800 24W	GT 2, therapienaiv, für Interferon geeignet	59.256,36 €	9.904,32 €	522.996.633 €	87.415.528 €	522.996.633 €	87.415.528 €
SOF + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 2, therapieerfahren, für Interferon geeignet	59.256,36 €	21.562,08 €	224.107.554 €	81.547.787 €	224.107.554 €	81.547.787 €
SOF + RBV 12W	PEG + RBV800 48W	GT 2, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	59.256,36 €	19.808,64 €	26.191.311 €	8.755.419 €	26.191.311 €	8.755.419 €
SOF + RBV 24W	PEG + RBV1000 48W	GT 2, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	118.512,72 €	21.562,08 €	22.517.417 €	4.096.795 €	22.517.417 €	4.096.795 €
SOF + RBV 12W	keine antivirale Therapie	GT 2, für Interferon ungeeignet	59.256,36 €	0 €	397.013.328 €	0 €	397.013.328 €	0 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV800 24W	GT 3, therapienaiv, für Interferon geeignet	62.455,08 €	9.904,32 €	2.236.766.235 €	354.713.316 €	2.236.766.235 €	354.713.316 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 3, therapieerfahren, für Interferon geeignet	62.455,08 €	21.562,08 €	958.623.023 €	330.956.366 €	958.623.023 €	330.956.366 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV800 48W	GT 3, therapienaiv, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	62.455,08 €	19.808,64 €	112.106.869 €	35.556.509 €	0 €	0 €
SOF + RBV 24W	PEG + RBV1000 48W	GT 3, therapieerfahren, HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	118.512,72 €	21.562,08 €	91.136.282 €	16.581.240 €	91.136.282 €	16.581.240 €
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie.	GT 3, für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	3.221.959.462 €	0 €	3.221.959.462 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 4(5,6), therapienaiv für Interferon geeignet	62.455,08 €	21.562,08 €	271.617.143 €	93.773.486 €	271.617.143 €	93.773.486 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 4(5,6), therapieerfahren für Interferon geeignet	62.455,08 €	21.562,08 €	116.416.269 €	40.191.717 €	0 €	0 €
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV800 48W	GT 4(5,6), HIV-Ko-Infektion, für Interferon geeignet	62.455,08 €	19.808,64 €	13.615.207 €	4.318.284 €	0 €	0 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
SOF + PEG + RBV 12W	PEG + RBV1000 48W	GT 4(5,6), HIV-Ko-Infektion, therapieerfahren, für Interferon geeignet	62.455,08 €	21.562,08 €	5.808.322 €	2.005.273 €	0 €	0 €
SOF + RBV 24W	keine antivirale Therapie	GT 4(5,6), für Interferon ungeeignet	118.512,72 €	0 €	391.210.489 €	0 €	0 €	0 €
SOF + RBV bis TX	keine antivirale Therapie	Patienten, die auf Lebertransplantation warten	103.698,63 €	0 €	60.767.397 €	0 €	60.767.397 €	0 €
geeignetes SOF-basiertes Regime	geeignete Vergleichstherapie	Patienten mit CHC und HBV-Ko-Infektion	79.124 € ¹⁾	23.637 € ¹⁾	348.223.641 €	104.024.475 €	0 €	0 €
Durchschnittliche Therapiekosten pro Patient bzw. Summe der Kosten			80.153 €	23.944 €	23.515.397.001 €	7.024.729.318 €	15.549.492.892 €	3.065.676.572 €
Davon für Patienten ohne HBV-Ko-Infektion, die für Interferon geeignet sind			62.518 € ²⁾ 62.564 € ³⁾		11.996.189.717 €	7.024.729.318 €	6.899.765.182 €	3.065.676.572 €
Davon für Patienten ohne HBV-Ko-Infektion, die für Interferon ungeeignet sind			113.506 € ²⁾ 114.078 € ³⁾		11.170.983.643 €	0 €	8.649.727.710 €	0 €
Davon Patienten mit HBV-Ko-Infektion			79.124 €	23.617 €	348.223.641 €	0	0 €	0 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					zu bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie	bewertendes Arzneimittel	zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>1) Weil es sich bei den Patienten mit HBV-Ko-Infektion insgesamt nur um eine kleine Gruppe von Patienten handelt für die es keine Daten zum Zusatznutzen von Sofosbuvir gibt, wurden für diese Patienten jeweils die durchschnittlichen Therapiekosten insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapien berechnet. Unter der Annahme, dass sich die Patienten mit HBV-Ko-Infektion genauso auf die verschiedenen Patientenpopulationen verteilen, wie Patienten ohne HBV-Ko-Infektion, wurde dazu die jeweilige Summe der oben genannten Kosten für die GKV (Zielpopulation) durch die Summe der Anzahl Patienten in der genannten Patientenpopulationen (s. dazu Tabelle 3-7) dividiert.</p> <p>2) Durchschnittliche Jahrestherapiekosten je Patient, die ergibt, wenn die der Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV für die gesamte Zielpopulation durch die entsprechende Anzahl von Patienten insgesamt (für Interferon geeignet bzw. nicht geeignet) dividiert wird.</p> <p>3) Durchschnittliche Jahrestherapiekosten je Patient, die ergibt, wenn die der Summe der Jahrestherapiekosten für die GKV für die Population mit Zusatznutzen durch die entsprechende Anzahl von Patienten mit Zusatznutzen (für Interferon geeignet bzw. nicht geeignet) dividiert wird.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C; GT: Gentotyp; HCC: hepatozelluläres Karzinom, HIV: humanes Immundefizienzvirus; k.A.: keine Angaben; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir; W: Wochen; TX: Transplantation.</p>								

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren 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 aktuelle Prävalenz der chronischen Hepatitis C beträgt in der GKV 293.381 Versicherte. Eine Behandlung werden jedoch nur diagnostizierte Patienten nachfragen. Valide Studiendaten zum Anteil der diagnostizierten Patienten in Deutschland gibt es bislang nicht. Bei der Analyse von Notfallambulanz-Patienten gaben 78% der Patienten mit Anti-HCV an, ihren HCV-Status zu kennen. Bei Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion lag der Anteil mit 81% noch etwas höher (16). Die in der Studie untersuchte Population ist nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung oder die GKV-Bevölkerung. Weitere Daten zum Anteil der Patienten, denen ihr HCV-Status bekannt ist, liegen für Deutschland bzw. die GKV nicht vor. Es kann daher nur angenommen werden, dass der Anteil maximal bei rund 80% liegt. D.h., das aktuell bei maximal 234.705 Patienten der GKV zu erwarten ist, dass sie sich in Behandlung begeben.

Entsprechend der Fachinformation von Sofosbuvir darf die Behandlung nur von Ärzten durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben. Es ist nicht bekannt, wie hoch die Anzahl solcher Ärzte in Deutschland ist. Es ist aber davon auszugehen, dass sich daraus eine Beschränkung der Behandlungskapazitäten ergibt.

Es kann davon ausgegangen werden, dass der künftige jährliche Behandlungsbedarf dem bisherigen jährlichen Behandlungsbedarf entspricht. Diese Anzahl kann aus den ambulant an GKV-Patienten abgegebenen Mengen von Peginterferon alfa-2 näherungsweise geschätzt werden, da die chronische Hepatitis C aufgrund der langen Therapiedauer (bislang mindestens 24 Wochen) kaum stationär behandelt werden dürfte. Es ist ausreichend, den Verbrauch von Peginterferon alfa-2 zu betrachten, da alle bisherigen Therapien Interferon-basiert waren. Nach Angaben des Arzneimittel-Atlas 2013 (10) wurden zwischen 2010 und 2012 rund 3 Mio. DDD von alfa-Interferonen verordnet. Der Anteil von Peginterferon alfa-2 daran lag zwischen 67,5 (2010) und 72,4% (2012), betrug im Mittel also ziemlich genau 70%, was rund 2,1 Mio. DDD entspricht. Unter der Annahme, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer je Patient bei 36 Wochen liegt, würden je Patient 252 DDD benötigt. Das bedeutet, dass jährlich etwa 8300 Patienten hätten behandelt werden können. Zu berücksichtigen ist, dass

Peginterferon alfa-2 auch zur Behandlung der Hepatitis B eingesetzt wird, so dass die Zahl der behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C also noch geringer gewesen sein dürfte. Interessanterweise ging die Einführung der Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir im Herbst 2011 nur mit einer geringen Zunahme der abgegebenen Mengen von Alfa-Interferonen einher. Es war im Jahr 2012 ein Anstieg von 13% im Vergleich zum Vorjahr zu beobachten, nachdem 2011 ein Rückgang um 12% aufgefallen war (10).

Es ist daher auch mit der Einführung von Sofosbuvir nicht damit zu rechnen, dass der Behandlungsbedarf drastisch ansteigt, obwohl die SVR-Raten unter Sofosbuvir deutlich höher sind, vor allem bei Patienten, die bisher als schwer zu behandeln galten (erfolglos vorbehandelte Patienten, Patienten mit Zirrhose, Patienten mit HIV-Ko-Infektion) oder gar nicht behandelt werden konnten (wenn eine Interferon-basierte Therapie nicht möglich war). Allerdings ermöglicht Sofosbuvir erstmals für alle Patienten prinzipiell eine Interferon-freie Therapie, d.h., es wird eine Behandlungsoptionen für bisher nicht behandelbare Patienten geben, so dass insgesamt von einer Zunahme der Zahl der behandelten Patienten auszugehen ist. Auch ist davon auszugehen, dass die Interferon-freie Behandlungsoption eher restriktiv und nur in Fällen eingesetzt werden wird, die Interferon-ungeeignet sind.

Alle bisher behandelten Patienten waren für die Therapie mit Interferon geeignet, d.h., die oben genannte Zahl von 8300 Patienten sind nur auf die für Interferon geeigneten Patienten der Zielpopulation (66,4% von 293.381 Patienten (s. Abschnitt 3.2.4), also 194.805 Patienten) zu beziehen, was einem Anteil von 4,3% entspricht. Unter der Annahme, dass es nach der Einführung von Sofosbuvir – ähnlich wie nach der Einführung der Protease-Inhibitoren – nicht zu einem deutlichen Anstieg der Inanspruchnahme kommen wird und bei großzügiger Rundung wird daher in Bezug auf die für Interferon-geeigneten Patienten von einem Versorgungsanteil von 5% ausgegangen.

Interferon ungeeignete Patienten wurden bislang nicht behandelt. Da es für diese Patienten nun erstmals eine Behandlungsoption gibt, ist davon auszugehen, dass diese auch genutzt wird. Die Größenordnung ist allerdings kaum einzuschätzen. Für die meisten Patienten, nämlich rund 93% dieser Population (Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5,6) wird die Therapiedauer unter der Behandlung mit Sofosbuvir/Ribavirin bei 24 Wochen liegen. Zudem ist in Fachkreisen bekannt, dass in Kürze Ribavirin-freie Optionen zur Verfügung stehen werden, die eine deutlich kürzere Therapiedauer ermöglichen und SVR-Raten von nahezu 100% erwarten lassen. D.h., es ist anzunehmen, dass viele Patienten und Ärzte mit dem Beginn einer Therapie noch abwarten werden. Daher wird der Versorgungsanteil für die Interferon-ungeeigneten Patienten mit der Hälfte des Versorgungsanteils der Interferon-geeigneten Patienten angenommen, nämlich 2,5%.

Da die Schätzung der zu erwartenden Zahl von Patienten, die künftig behandelt wird, auf Basis der in der Vergangenheit behandelten Patienten beruht, müssen weitere Einschränkungen durch Kontraindikationen nicht berücksichtigt werden. Dies gilt umso mehr, als für Sofosbuvir keine Kontraindikationen außer Unverträglichkeit genannt sind (1) und durch Sofosbuvir Patienten nunmehr auch eine Interferon-freie Therapie ermöglicht wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es sind insofern Änderungen anzunehmen, als die zu erwartende Zahl der behandelten Patienten nur einem Bruchteil der Zahl entspricht, die für die Zielpopulation geschätzt wurde. D.h., dass auch die zu erwartenden Jahrestherapiekosten nur einen Bruchteil dessen betragen werden, was an Kosten für die gesamte Zielpopulation berechnet wurde.

Für Interferon-geeignete und Interferon-ungeeignete Patienten wurden aus den oben dargelegten Gründen unterschiedliche Versorgungsanteile angenommen.

Für die Interferon-geeigneten Patienten wird ein Versorgungsanteil von 5% angenommen. D.h., die zu erwartenden Kosten für die Behandlung mit Sofosbuvir (incl. der notwendigen Kombinationspartner) werden 5% der für die Interferon-geeigneten Patienten insgesamt berechneten 11.996,19 Mio. Euro (s. Tabelle 3-16), betragen, also 599,81 €Mio. Euro. Dies ist als sehr viel realistischere Größenordnung anzusehen. Faktisch werden die Jahrestherapiekosten noch weit darunter liegen, weil nicht davon auszugehen ist, dass sofort alle Patienten auf eine Sofosbuvir-basierte Therapie umgestellt werden.

Für die Interferon-ungeeigneten Patienten wird ein Versorgungsanteil von 2,5% angenommen. D.h., die zu erwartenden Kosten für die Behandlung mit Sofosbuvir (incl. der notwendigen Kombinationspartner) werden 2,5% der für die Interferon-ungeeigneten Patienten insgesamt berechneten 11.170,98 Mio. Euro (s. Tabelle 3-16), betragen, also 279,27 Mio. Euro.

Aus den Versorgungsanteilen ergeben sich also in Bezug auf die gesamte Zielpopulation Kosten für die GKV in Höhe von jährlich 879,08 Mio. Euro.

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen berechnen sich die Kosten für die gesamte Zielpopulation mit 15.549,49 Mio. Euro, wovon 6.899,77 Mio. Euro auf Patienten entfallen, die für Interferon geeignet sind und 8.649,73 Mio. Euro auf Interferon-ungeeignete Patienten. Unter der gleichen Annahmen wie oben, dass von den Patienten in der gesamten Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ebenfalls 5% der Interferon-geeigneten und 2,5% der Interferon-ungeeigneten behandelt würden, wären daher Kosten von jährlich 561,23 Mio. Euro insgesamt anzunehmen; davon 344,99 €Mio. Euro für Interferon-geeignete Patienten und 216,24 Mio. Euro für Interferon-ungeeignete Patienten.

Zum Vergleich sollen auch noch die entsprechenden Summen für die Vergleichstherapien genannt werden, die bei 7.024,73 Mio. Euro für die gesamte Zielpopulation liegen bzw. bei 351,24 Mio. für 5% der Zielpopulation. Die Angaben gelten für Patienten, die für Interferon geeignet sind.

Zugrunde gelegte Quelle sind die Ausführungen am Anfang von Abschnitt 3.3.6.

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 Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Fischer-Taxe (Online-Version). Die notwendigen Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Maßnahmen wurden dem aktuellen EBM entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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. Gilead. Summary of Product Characteristics. Sovaldi. 2013.
2. Gilead Sciences International Ltd. Fachinfo SOVALDI Draft Stand: Dec 2013. 2013.
3. Gilead. P7977-2025 Study Summary. 2013
4. Janssen-Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
5. MSD. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln 2013 Sep [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Roche. Fachinfo COPEGUS 2012 Jul [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm 2013 Mar [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2013/atc-ddd-amtlich-2013.pdf>.
9. MSD. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigen 2013 May [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
10. Haeussler B, Hoer A, Hempel E. Arzneimittel-Atlas 2013. Berlin: Springer.
11. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Incivo. [updated 2014 Jan 01; cited 2014 Jan 07]; Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/>.
12. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Victrelis. [updated 2014 Jan 01; cited 2014 Jan 07]; Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/>.
13. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Pegasys. [updated 2014 Jan 01; cited 2014 2014 Jan 07]; Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/>.
14. Lauer-Fischer. Lauer-Taxe Copegus. [updated 2014 Jan 01; cited 2014 Jan 07]; Available from: <http://www2.lauer-fischer.de/>.

15. **Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab** [cited 2013 Nov 29]. Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_20130930_OPMBE.pdf.
16. **Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. PLoS One. 2012;7(7):e41206.**

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Sovaldi® (1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist die Einnahme einer 400 mg Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Sovaldi® ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi® wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Siehe auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für die Arzneimittel, die in Kombination mit Sovaldi® angewendet werden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi® sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi®

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi® + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^{a, b}
	Sovaldi® + Ribavirin Nur zur Anwendung bei Patienten, die eine Kontraindikation gegenüber Peginterferon alfa oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben (siehe Abschnitt 4.4)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi® + Ribavirin	12 Wochen ^b
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi® + Ribavirin + Peginterferon alfa	12 Wochen ^b
	Sovaldi® + Ribavirin	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi® + Ribavirin	Bis zur Lebertransplantation ^c
<p>* Einschließlich Patienten mit Ko-Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).</p> <p>a. Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV Genotyp 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi® mit Ribavirin und Peginterferon alfa vor (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>b. Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der bereits identifizierten negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B Non CC Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin) in Verbindung gebracht wurden.</p> <p>c. Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p>		

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi® ist abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.

Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4.

Dosisanpassung

Eine Dosisreduktion von Sovaldi® wird nicht empfohlen.

Wird Sofosbuvir in Kombination mit Peginterferon alfa angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die Peginterferon alfa Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa sind der Fachinformation zu entnehmen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 2 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen basierend auf der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 2: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi®

Laborwerte	Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	Ribavirin absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um ≥ 2 g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	< 12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis

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

Absetzen der Behandlung

Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi® eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi® ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Sovaldi® erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, end stage

renal disease) wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi® bestimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Turcotte [CPT] Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Sovaldi® erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi® bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde nicht bestimmt.

Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten

Bei der Dauer der Anwendung von Sovaldi® bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, müssen die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette als Ganzes zu schlucken. Die Filmtablette darf aufgrund des bitteren Geschmacks des Wirkstoffs weder zerkaut noch zerkleinert werden. Die Tablette ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollten die Patienten eine weitere Tablette einnehmen. Wenn es mehr als 2 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich. Diese Empfehlungen beruhen auf der Resorptionskinetik von Sofosbuvir und GS 331007, die vermuten lässt, dass der größte Teil der Dosis innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme resorbiert wird.

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Sovaldi® wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit Hepatitis C zu verschreiben. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi® eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi® ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2). Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi® müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

Vorbehandelte Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Vorbehandelte Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase 3 Studie untersucht. Die optimale Behandlungsdauer mit Sovaldi® wurde daher für diese Patientengruppe nicht bestimmt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit Sofosbuvir, Peginterferon alfa und Ribavirin möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der bereits identifizierten negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B Non CC Genotyp) in Verbindung gebracht wurden.

Behandlung von Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 5 oder 6

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Sovaldi® bei Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 5 oder 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Therapie einer HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Interferon

Behandlungsregime mit Sovaldi® ohne Interferon für Patienten mit einer HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in Phase 3 Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt. Solche Behandlungsregime sind nur für Patienten einzusetzen, die eine Kontraindikation gegenüber Interferon oder eine Interferon-Unverträglichkeit haben und bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Sovaldi® darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln angewendet werden, wenn der Nutzen gemäß den verfügbaren Daten die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® zusammen mit

Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit Ribavirin

Wird Sovaldi® in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für Ribavirin.

Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P Glykoprotein(P gp) Induktoren im Darm sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*], Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi® vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Sovaldi® angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenfunktionsstörung

Die Sicherheit von Sovaldi® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde nicht untersucht. Auch die geeignete Dosis wurde nicht bestimmt. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min, bei denen Sovaldi® in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für Ribavirin (siehe auch Abschnitt 5.2).

Ko-Infektion mit dem Hepatitis C und dem Hepatitis B Virus (HCV/HBV)

Zur Anwendung von Sovaldi® bei Patienten, die mit HCV und HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Sovaldi® wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

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

Sofosbuvir ist ein Nukleotid-Prodrug. Nach oraler Anwendung von Sovaldi® wird Sofosbuvir rasch resorbiert und erfährt eine ausgeprägte Metabolisierung in der Leber (First-Pass-Metabolisierung) sowie im Darm. Die intrazelluläre hydrolytische Spaltung des Prodrugs durch katalytische Enzyme wie die Carboxylesterase 1 und sequenzielle Phosphorylierungsschritte, die von Nukleotidkinasen katalysiert werden, führen zur Bildung des pharmakolo-

gisch wirksamen Uridin-Nukleosidanalogen-Triphosphats. Der zirkulierende inaktive Hauptmetabolit GS-331007, der für mehr als 90 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition verantwortlich ist, entsteht durch sequenziell und parallel zur Bildung des aktiven Metaboliten ablaufende Stoffwechselschritte. Ungefähr 4 % der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition gehen auf die Muttersubstanz Sofosbuvir zurück (siehe Abschnitt 5.2). In klinischen pharmakologischen Studien wurden im Rahmen von pharmakokinetischen Analysen sowohl Sofosbuvir als auch GS-331007 überwacht.

Sofosbuvir ist ein Substrat des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), GS-331007 dagegen nicht. Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi® vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten deshalb nicht zusammen mit Sovaldi® angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann einen Anstieg der Plasmakonzentration von Sofosbuvir verursachen, ohne dass es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; daher kann Sovaldi® gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. Sofosbuvir und GS 331007 hemmen P-gp und BCRP nicht, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate dieser Transporter sind.

Die intrazelluläre metabolische Aktivierung von Sofosbuvir wird über allgemein niedrig affine und leistungsstarke Hydrolasewege und Nukleotidphosphorylierungswege vermittelt, die durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel wahrscheinlich nicht beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Weitere Wechselwirkungen

Einzelheiten zu Wechselwirkungen von Sovaldi® mit möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 zusammengefasst (wobei das 90 % Konfidenzintervall (KI) des Verhältnisses der geometrischen Kleinste Quadrate Mittelwerte (GLSM, geometric least squares mean) innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] der vorbestimmten Äquivalenzgrenzen lag). In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi®
ANALEPTIKA		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® mit Modafinil zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi® führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® mit Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi® führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Sovaldi® sollte nicht zusammen mit den starken intestinalen P-gp-Induktoren Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Oxcarbazepin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifabutin Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® mit Rifabutin oder Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi® führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Sovaldi® sollte nicht zusammen mit Rifampicin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007	Sovaldi® sollte nicht zusammen mit Johanniskraut, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV: HCV-PROTEASE-INHIBITOREN		
Boceprevir (BOC) Telaprevir (TPV)	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Sofosbuvir (TPV) ↔ Sofosbuvir (BOC) ↔ GS-331007 (TPV oder BOC)	Für die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi® mit Boceprevir oder Telaprevir liegen keine Daten über Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln vor.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi®
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon ^f (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])	<p><i>R-Methadon</i></p> <p>↔ C_{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p><i>S-Methadon</i></p> <p>↔ C_{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{max} 0,95^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30^c (1,00; 1,69) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{max} 0,73^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04^c (0,89; 1,22) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Methadon ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Methadon nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^e (600 mg Einzeldosis)	<p><i>Ciclosporin</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↓ C_{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Ciclosporin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Ciclosporin nicht erforderlich.
Tacrolimus ^e (5 mg Einzeldosis)	<p><i>Tacrolimus</i></p> <p>↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Tacrolimus ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tacrolimus nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi®
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER		
Efavirenz ^f (600 mg einmal täglich) ^d	<p><i>Efavirenz</i> ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Efavirenz ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Efavirenz nicht erforderlich.
Emtricitabin ^f (200 mg einmal täglich) ^d	<p><i>Emtricitabin</i> ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Emtricitabin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Emtricitabin nicht erforderlich.
Tenofovirdisoproxilfumarat ^f (300 mg einmal täglich) ^d	<p><i>Tenofovir</i> ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p><i>Sofosbuvir</i> ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i> ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Tenofovirdisoproxilfumarat ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tenofovirdisoproxilfumarat nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi®
Rilpivirin ^f (25 mg einmal täglich)	<p><i>Rilpivirin</i></p> <p>↔ C_{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C_{min} 0,99 (0,94; 1,04)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Rilpivirin ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Rilpivirin nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN		
Darunavir, geboostert durch Ritonavir ^f (800/100 mg einmal täglich)	<p><i>Darunavir</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Darunavir ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder (durch Ritonavir geboostertem) Darunavir nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN		
Raltegravir ^f (400 mg einmal täglich)	<p><i>Raltegravir</i></p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p><i>Sofosbuvir</i></p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C_{min} (NA)</p> <p><i>GS-331007</i></p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Raltegravir ist eine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Raltegravir nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi®
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/ Ethinylestradiol	<p><i>Norgestromin</i> ↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C_{min} (NA)</p> <p><i>Norgestrel</i> ↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C_{min} (NA)</p> <p><i>Ethinylestradiol</i> ↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir und Norgestimat/Ethinylestradiol ist eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol nicht erforderlich.
<p>NA = nicht verfügbar/nicht zutreffend</p> <p>a. Mittleres Verhältnis (90 % KI) der Pharmakokinetik des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels mit/ohne Sofosbuvir und mittleres Verhältnis der Pharmakokinetik von Sofosbuvir und GS 331007 mit/ohne dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Kein Ef-fekt = 1,00</p> <p>b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c. Vergleich basiert auf historischer Kontrolle</p> <p>d. Angewendet als Atripla</p> <p>e. Bioäquivalenzgrenzen 80 % 125 %</p> <p>f. Äquivalenzgrenzen 70 % 143 %</p>		

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration von Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung vermindert wird. Aus diesem Grund sollte Sofosbuvir nicht gleichzeitig mit bekannten P-gp-Induktoren angewendet werden.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird Sovaldi® in Kombination mit Ribavirin oder Peginterferon alfa/Ribavirin angewendet, muss sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass bei weiblichen Patienten und den Partnerinnen männlicher Patienten eine Schwangerschaft vermieden wird. Bei allen gegenüber Ribavirin exponierten Tierarten wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 4.4). Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation für Ribavirin angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für Ribavirin.

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurden bei den höchsten untersuchten Dosen keine Wirkungen auf die fetale Entwicklung beobachtet. Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erzielten Bereiche der Sofosbuvir Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation für Ribavirin).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sofosbuvir und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten am Tier zeigten, dass Metabolite in die Milch übergehen (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3).

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sovaldi® auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Fertilität.

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

Die o.g. Anforderungen gelten für alle Patientengruppen. Darüber hinausgehende Anforderungen für bestimmte Patientengruppen gibt es nicht (1).

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 um-

zusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 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.

Durch den CHMP sind die nachfolgend genannten Maßnahmen als bedeutsam im Zulassungsverfahren klassifiziert und empfohlen worden. Diese spiegeln sich im aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) wider und sind im EPAR zur Veröffentlichung vorgesehen. Tabelle 3-18 enthält Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen durch Gilead Sciences (2).

Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Arzneimittelwechselwirkung mit starken intestinalen P-Glykoprotein(Pgp)-Induktoren
Fehlende Information	Sicherheit bei Kindern
	Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz

Laufende und geplante zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-18: Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz- Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Kategorie 3 (interventionelle Studien)				
BP-US-334-0128 – Eine 2-teilige, open-label, einarmige Studie, um die Pharmakokinetik (PK), Wirksamkeit und Sicherheit von GS-7977 zusammen mit Ribavirin über 24 Wochen bei Jugendlichen und Kindern mit chronischer HCV Infektion vom Genotyp 1-6 zu untersuchen	Um die PK, Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir (SOF) + Ribavirin (RBV) über 24 Wochen bei Jugendlichen und Kindern zu bewerten	<i>Fehlende Information:</i> Sicherheit bei Kindern	Geplant	Abschlussbericht Februar 2018
BP-US-334-0127 – Eine randomisierte, open-label, monozentrische, 2-Phasen, crossover Einzeldosis Studie von Erwachsenen gegenüber altersgemäßen pädiatrischen Formulierungen von GS-7977 bei gesunden, erwachsenen Freiwilligen	Um die relative Bioverfügbarkeit und Sicherheit einer altersgemäßen pädiatrischen SOF Formulierung bei gesunden, erwachsenen Freiwilligen zu bewerten	<i>Fehlende Information:</i> Sicherheit bei Kindern	Geplant	Abschlussbericht Februar 2018
BP-US-334-XXXX- Eine Phase 1 Studie, um die pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Sofosbuvir und Rifampicin zu bewerten	Um die PK und die Sicherheit von SOF bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin zu bewerten	<i>Wichtiges potentiell Risiko:</i> Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-gp-Induktoren	Geplant	Abschlussbericht März 2015
Kategorie 3 (Nicht interventionelle Studien)				
BP-US-334-0129 – Eine 5-Jahres Folge-	Um das Wachstum, die Entwick-	<i>Fehlende Information:</i> Sicher-	Geplant	Abschlussbericht

studie bei pädiatrischen Patienten der Studie BP US-334-0128	lung und den viralen Relapse bei Jugendlichen und Kindern, die SOF+RBV in Studie BP-US-334-0128 erhielten, zu bewerten	heit bei Kindern	Februar 2018
Abkürzungen: P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir			

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-19: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-gp-Induktoren im Darm	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitte 4.4 und 4.5) enthält die Angabe, dass Johanniskraut und Rifampicin zu einer signifikanten Senkung der SOF-Plasmakonzentration führen können, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF vermindert wird, und dass diese Arzneimittel daher nicht zusammen mit SOF angewendet werden sollten.	Keine
Fehlende Information		
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2) enthält die Angaben, dass die PK von SOF bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht worden ist und dass keine Daten vorliegen, die eine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche <18 Jahren zulassen.	Keine
Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern	Die Fachinformation (Abschnitte 4.4 und 4.6) enthält die Angaben, dass keine Daten zur Anwendung von SOF bei Schwangeren vorliegen, dass bei Patientinnen und Partnerinnen männlicher Patienten, bei denen SOF in Kombination mit RBV angewendet wird, eine Schwangerschaft vermieden werden soll, dass während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung angewendet werden soll, dass nicht bekannt ist, ob SOF in die Muttermilch übergeht und dass SOF nicht während der Stillzeit angewendet werden soll.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2) enthält die Angaben, dass die Sicherheit von SOF bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) nicht untersucht wurde und dass bei diesen Patienten eine deutlich höhere GS-331007-Exposition beobachtet wurde.	Keine

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

Nicht zutreffend

3.4.4 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.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 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.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation bzw. SPC und dem Risk-Management-Plan entnommen.

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. Gilead. Summary of Product Characteristics. Sovaldi. 2013.
2. Gilead. Sofosbuvir, Risk Management Plan for the EU, (Version 1.0) [cited 2013 Nov 18].