Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simeprevir (Olysio®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3A

Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln

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

Stand: 21.05.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 92
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 106
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 111
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 120
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 121
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 122
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 122
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 148
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 149
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 150
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 160
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 161
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 161

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Ishak Score: Staging (Quelle: (Berg et al., 2012)) ... 17
Tabelle 3-2: Modifizierter histologischer Aktivitätsindex nach Ishak: Grading (Quelle: (Berg et al., 2012)) ... 18
Tabelle 3-3: Angaben zur Prävalenz der HCV-Infektion mit Genotyp 1 in einigen Untersuchungen und untersuchte Populationen ... 35
Tabelle 3-4: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen (absolut und pro 100.000 Einwohner) der HCV-Infektionen nach Meldedaten des Robert Koch-Instituts für die Jahre 2001-2012 und Prognose für die Jahre 2013-2018 ... 36
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 38
Tabelle 3-6: Angaben zu den Patienten in den Kontrollgruppen mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter der Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien mit therapienaiven Patienten in Kontrollgruppen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse ... 42
Tabelle 3-7: Angaben aus der Literatur zu Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Dual-Therapie ... 42
Tabelle 3-8: DDD und geschätzte Patientenzahlen* für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf - 2004-2009 ... 46
Tabelle 3-9: DDD und geschätzte Patientenzahlen* für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf - 2010-2013 ... 47
Tabelle 3-10: Re-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ... 48
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 53
Tabelle 3-12: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit Relapse und Non-Response unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten RCT, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse ... 55
Tabelle 3-13 Angaben zum Anteil am Q80K-Polymorphismus unter Genotyp 1a-Infizierten in verschiedenen Studien ... 56
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 72
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 79
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 83
Tabelle 3-17 ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie nach DIMDI (Quelle: (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014)) ... 87
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 90

Tabelle 3-19 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 91
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 92
Tabelle 3-21: Notwendige GKV-Leistungen: Kosten pro Einheit 98
Tabelle 3-22 Gebührenziffern der GOÄ, die bei Durchführung der Untersuchung „Nachweis des Q80K Polymorphismus“ zur Verwendung kommen 99
Tabelle 3-23: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inklusive Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag entsprechend EBM Katalog 2014 99
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 100
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 107
Tabelle 3-26 Verbrauch und Kosten (nach Abzug der Abschläge) für Simeprevir und zVT nach Behandlungsdauer 111
Tabelle 3-27: Zielpopulation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen - Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln 116
Tabelle 3-28: Patientenpopulationen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen 116
Tabelle 3-29; Patientenzahlen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - realistische Erwartungen bei den therapienaiven Patientengruppen 119
Tabelle 3-30: Empfohlene Arzneimittel und Therapiedauer im Rahmen der Kombinationstherapie mit OLYSIO 124
Tabelle 3-31: Abbruchkriterien bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin 125
Tabelle 3-32: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosisempfehlung 131
Tabelle 3-33: Nebenwirkungen von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion (gepoolte Phase III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse) 144
Tabelle 3-34: Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen (WHO-Toxizitätsgrade 1 bis 4), die unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin mit höherer Inzidenz beobachtet wurden (gepoolte Phase III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse) 146
Tabelle 3-35: Tabellarische Auflistung der weiteren geplanten und laufenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan 151
Tabelle 3-36: Tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen 156

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Geschätzte weltweite Zahl an Patienten mit HCV-Infektion und Koinfektionen mit HBV und/oder HIV, Angaben in Millionen 43

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyp 1 und 4 für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln..... 51

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CHC	Chronische Hepatitis C
DDD	Defined Daily Dose
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HAI	Hepatitis-Aktivitätsindex
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQL	Health Related Quality Of Life
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL28b	Interleukin 28b
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
I.E.	Internationale Einheit
KI	Konfidenzintervall
P-gp	P-Glykoprotein
RKI	Robert Koch-Institut

RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
SVR12	Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	Anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der Zulassung ist Simeprevir „bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Für die Hepatitis C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ (Janssen-Cilag International NV, 2014).

Gemäß Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) darf Simeprevir nur bei Patienten mit einer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und 4 angewendet werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet „Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten, die nicht vorbehandelt sind oder erfolglos mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) allein oder in Kombination mit Ribavirin vorbehandelt wurden“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt:

- Für Patienten mit Genotyp 1 (therapienaive oder therapieerfahrene Patienten) pegyliertes Interferon alfa (Peginterferon alfa-2a oder alfa-2b) in Kombination mit Ribavirin oder die Triple-Therapie (Kombination aus Telaprevir oder Boceprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin).

- Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion sowie für Genotyp 4 (therapienaive oder therapieerfahrene Patienten) ist die Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin die zVT.

- Für Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist, wurde keine zVT festgelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2013-B-032) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (zVT) hat am 18.07.2013 stattgefunden. Dabei wurde die Kombination aus Ribavirin mit Peginterferon alfa (alfa-2a oder alfa-2b) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dieses Ergebnis wurde im Beratungsprotokoll bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Im Nachgang zum Beratungsgespräch ergänzte der G-BA am 07.01.2014 die Formulierung zur zVT um die Option, auch die Triple-Therapie (Kombination aus Telaprevir oder Boceprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin) als zVT für Patienten mit Genotyp 1-Infektion zu wählen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a). Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren soll vorgenommen werden.

Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion als auch für Patienten mit einer CHC-Infektion vom Genotyp 4 (therapienaive oder therapieerfahrene Patienten) wurde auch im Nachgang zum Beratungsgespräch die Dual-Therapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa als zVT festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Ein zweites Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2014-B-018) mit dem G-BA fand am 11.04.2014 statt, da sich das geplante Anwendungsgebiet von Olysio® seit dem ersten Gespräch erweitert hatte. Das neue Anwendungsgebiet umfasst im Unterschied zum alten auch die Patienten, bei der Interferon nicht geeignet ist, oder die es nicht verträgt. Für diese Patientenpopulation sieht der G-BA aktuell keine Notwendigkeit für die Festlegung einer zVT und führt aus, dass die Festlegung einer zVT für diese Patientengruppe nicht erfolgt sei. Es liegt im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers, im Dossier den Terminus „Interferon-Kontraindikation oder Interferonunverträglichkeit“ zu operationalisieren sowie entsprechende Patientengruppen zu charakterisieren bzw. deren medizinische Versorgung zu beschreiben. Es ist dem Unternehmer freigestellt, die Ergebnisse der Studie(n) alternativ und zusätzlich zu den Studiendaten zur vom G-BA festgelegten zVT darzustellen. Ein solches Vorgehen ist zu begründen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

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.

Der pharmazeutische Unternehmer stimmt dem Vorschlag des G-BA zu, dass die zVT für Simeprevir für therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relapse mit Genotyp 1-Infektion die Dual-Therapie aus Ribavirin mit Peginterferon alfa ist.

Für die Gruppe der Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion wählt Janssen-Cilag GmbH die Kombinationsbehandlung aus einem anderen Proteaseinhibitor (Telaprevir, Boceprevir) mit Peginterferon alfa und Ribavirin als geeignete Vergleichstherapie. Die Dual-Therapie ist bei Non-Respondern klinisch nicht angemessen. Non-Responder sind dadurch definiert, dass sie unter einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kein negatives HCV-RNA

(Ribonukleinsäure)-Ergebnis erreichen. Während bei Patienten mit Relapse auf eine Mono- oder Dual-Therapie prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie besteht, sollte bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin nicht angesprochen haben (Non-Response) entsprechend S3-Leitlinie nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (Sarrazin et al., 2010). Mit der 2011 erfolgten Zulassung der Proteaseinhibitoren im Rahmen einer Triple-Therapie steht Non-Respondern eine neue Therapieoption für eine erfolgreichere Behandlung zur Verfügung, die in der Expertenempfehlung für therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion empfohlen wird (Sarrazin et al., 2012). Diese Patienten sollen eine Re-Therapie mit einem Proteaseinhibitor-basiertem Regime erhalten.

Dieses Vorgehen stimmt mit den Vorgaben des G-BA überein, der im Gespräch vom 07.01.2014 die Triple-Therapie (Kombination aus Telaprevir oder Boceprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin) als mögliche zVT für diese Patientenpopulation festgelegt hat (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a). Zudem wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG für die Triple-Therapie auf Basis des Proteaseinhibitors Telaprevir (A11-25) für Non-Responder ein Hinweis (Patienten ohne Zirrhose) bzw. Anhaltspunkt (Patienten mit Zirrhose) auf einen Zusatznutzen festgestellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012).

Daher wird für die Gruppe der Non-Responder als Vergleichstherapie die Triple-Therapie mit Telaprevir plus Ribavirin und Peginterferon alfa dargestellt.

Für therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion als auch für Patienten mit HIV-Koinfektion ist die Dual-Therapie aus Ribavirin mit Peginterferon alfa als zVT anzusehen.

Der pharmazeutische Unternehmer folgt dem Vorschlag des G-BA, dass für Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, und bei denen eine Behandlung dringend ist, keine zVT festgelegt 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 Identifikation der zVT wurde nach evidenzbasierten Leitlinien für die Behandlung der Hepatitis C gesucht, die für das deutsche Gesundheitssystem Gültigkeit haben (deutsche Leitlinien oder Leitlinien mit europaweiter Gültigkeit). Bewertungen des G-BA und IQWiG wurden von den Webseiten der Behörde bezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 18.07.2013 gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2013-B-032

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch vom 07.01.2014 gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-032 Simeprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 und 4)

[3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11.04.2014 gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-018.

[4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012. Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-37/2011-10-15-D-022_Telaprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF [Aufgerufen am 05.03.2014].

[5] Janssen-Cilag International NV 2014. Fachinformation Olysio® 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.

[6] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol,* 48(2)**,** 289-351.

[7] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol,* 50(1)**,** 57-72.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Hepatitis C ist eine übertragbare Infektionskrankheit der Leber, die durch das Hepatitis C-Virus (HCV) ausgelöst wird. Während nach akuter HCV-Infektion etwa 20-30% der Betroffenen das Virus eliminieren können, kommt es bei etwa 80% der HCV-Infizierten zu einem chronischen Verlauf der Erkrankung (Hoofnagle, 1997; Zeisel et al., 2007). Bei einem chronischen Verlauf besteht eine HCV-Infektion definitionsgemäß länger als sechs Monate

(HCV-RNA positiv), was zu einer klinisch-chemisch und/oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes sowie zu extrahepatischen Manifestationen führen kann (Sarrazin et al., 2010). Weltweit sind schätzungsweise mehr als 185 Millionen Menschen chronisch mit HCV infiziert (Mohd Hanafiah et al., 2013). Simeprevir ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung einschließlich Zirrhose, mit oder ohne HIV–Koinfektion. Daher bezieht sich die Beschreibung der Erkrankung im Weiteren auf diesen klinischen Verlauf sowie auf die entsprechenden HCV-Genotypen.

Das HCV ist ein einzelsträngiges RNA-Virus, das der Familie der Flaviviridae zugeordnet wird (Choo et al., 1989). Im Gegensatz zu Hepatitis A oder B steht gegen Hepatitis C bisher keine Schutzimpfung zur Verfügung; durch die hohe genetische Variabilität des Virus ist eine Impfstoffentwicklung schwierig (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Elf verschiedene Genotypen sowie über 50 Subtypen des HCV sind inzwischen beschrieben (Simmonds et al., 2005; Wedemeyer et al., 2012; World Health Organization, 2014). Weltweit variieren die Prävalenz, Inzidenz sowie die relative Prävalenz der unterschiedlichen Genotypen in verschiedenen geographischen Regionen (Esteban et al., 2008; Wedemeyer et al., 2012; Mohd Hanafiah et al., 2013). Die weltweit höchste Prävalenz hat Genotyp 1, wobei Subtyp 1a vorrangig in den USA und Subtyp 1b in Europa auftritt (Wedemeyer et al., 2012). Genotyp 4 ist die häufigste HCV-Variante im mittleren Osten und in Afrika. Über 90% der HCV-Infektionen in dieser Region gehen auf Genotyp 4 zurück (Kamal und Nasser, 2008). Während in Westeuropa bis zu 3% der Bevölkerung von einer HCV-Infektion betroffen sind, zeigt Ägypten die höchste Prävalenzrate von 15% (Kamal und Nasser, 2008; Wedemeyer et al., 2012). Eine Zunahme von HCV-Genotyp 4 zeigt sich aktuell in den Mittelmeerländern Italien, Frankreich, Griechenland und Spanien, was vermutlich auf Immigration zurückzuführen ist (Khattab et al., 2011).

Die Übertragung des HCV erfolgt über den Blutweg (Choo et al., 1989), was sich in Deutschland in den unterschiedlich hohen Durchseuchungsraten bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen widerspiegelt (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Bis zur Einführung des routinemäßigen Screenings von Blutprodukten 1991 waren bis zu 70% der HCV-Infektionen in den Industrieländern durch Bluttransfusionen und Nadelstichverletzungen bedingt (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Wedemeyer et al., 2012). Die rezenten Durchseuchungsraten bei Organtransplantierten und Dialysepatienten erklären sich daher aus den relativ hohen Infektionsrisiken durch Organ- bzw. Blutspenden vor Einführung der routinemäßigen HCV-Testung der Spender (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Obwohl heute die Wahrscheinlichkeit, eine HCV-Infektion über Blutprodukte zu erwerben, äußerst gering ist, finden sich noch immer Patienten mit einer erst jetzt diagnostizierten chronischen Hepatitis C, die früher Blutprodukte erhalten hatten (Hüppe et al., 2008). Heute entstehen HCV-Neuinfektionen in Deutschland hauptsächlich durch intravenösen Drogenkonsum, wobei die Durchseuchungsrate bei dieser Risikogruppe bei 60-80% liegen (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Hüppe et al., 2008). Infektionen im medizinischen Bereich sind in den Industrieländern selten. Zu einem geringen

Teil spielen unsaubere Eingriffe wie Tätowierungen oder Akupunkturbehandlungen eine Rolle (Wedemeyer et al., 2012). Das Risiko einer perinatalen Übertragung wird mit 3-5% angegeben, eine sexuelle Übertragung spielt bei Hepatitis C keine wesentliche Rolle; in Einzelfällen scheint eine sexuelle Übertragung allerdings möglich zu sein (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003).

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede

Im Jahr 2012 wurden 4982 Fälle der meldepflichtigen Hepatitis C in Deutschland registriert (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014c), wobei es sich dabei um eine Mischung aus akuten und erstmals diagnostizierten chronischen Fällen handelt. Unter den Infizierten waren 3112 Männer und 1841 Frauen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014a; Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2014b). Die Inzidenzrate liegt bei Männern deutlich höher als bei Frauen (siehe Abschnitt 3.2.3). Dass Männer in der Risikogruppe der intravenösen Drogenkonsumenten überrepräsentiert sind, könnte ein Grund für diesen Unterschied sein (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Bei prospektiver Analyse der Daten von 10.326 Hepatitis C-Infizierten aus Schwerpunktpraxen in Deutschland war die Mehrheit der Patienten (58,8%) männlich. Bei Betrachtung der Gruppe mit fortgesetztem Alkohol- und Drogenkonsum stieg der Anteil der Männer auf 74,4% (Hüppe et al., 2008).

Die Häufigkeit von HCV-Infektionen ist für verschiedene Altersgruppen unterschiedlich, die Erkrankten sind häufiger in jüngeren bis mittleren Altersgruppen zu finden (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Bei der bundesweiten Kohortenstudie von Hüppe et al. (2008) lag das Alter der HCV-Infizierten im Mittel bei 43,4 Jahre, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren mit jeweils über 27% am stärksten vertreten waren (Hüppe et al., 2008). Bei Patienten, die sich durch intravenösen Drogenkonsum infiziert hatten, lag das Alter mit einem Mittelwert von 36,5 Jahren signifikant niedriger. Patienten mit Genotyp 1, die sich über Blutprodukte infiziert hatten, waren mit 52,8 Jahren deutlich älter. Dementsprechend ist bei diesen Patienten, die typischerweise vor mehr als 15 Jahren infiziert wurden, die geschätzte Infektionsdauer mit 19,8 Jahren auch deutlich länger als in der Gesamtgruppe aller Patienten (12,1 Jahre) (Hüppe et al., 2008).

Verlauf der chronischen HCV-Infektion

Ein frühes Erkennen und Behandeln der chronischen HCV-Infektion wird häufig durch den charakteristischen, asymptomatischen Verlauf verhindert (Volk et al., 2009). Dabei sind die Betroffenen zuerst oft beschwerdefrei; initiale Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Oberbauchbeschwerden sind oft unspezifisch (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Bis zu 40% der Patienten zeigen eine normale, nicht erhöhte Aminotransferase-Aktivität (Hoofnagle, 1997; Sarrazin et al., 2010). Daher wird eine Hepatitis C oft erst in einem fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert, wenn die therapeutischen Möglichkeiten bereits eingeschränkt sind (Mühlberger et al., 2009). Verlauf und Schwere der Erkrankung weisen individuell eine große Variabilität auf und können sich unterschiedlich schnell in den einzelnen Patienten auswirken (Hoofnagle, 1997; McHutchison, 2004; Sarrazin et al., 2010).

Histologisch ist die chronische Infektion charakterisiert durch die hepatozelluläre Inflammation, Infiltration mononukleärer inflammatorischer Zellen sowie einer langsamen, aber fortschreitenden Entwicklung einer Fibrose und letztendlich einer Zirrhose (Lauer und Walker, 2001). Der Verlauf der chronischen Hepatitis C ist unabhängig von der Viruslast und wird durch die histologische Inflammation sowie die Progression der Leberfibrose bestimmt (Wedemeyer et al., 2012).

Langzeitbeobachtungen zeigen, dass nach 20-30 Jahren bis zu 30% der Personen mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose entwickeln (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Ein Leberschaden entwickelt sich schneller bei Infektion im höheren Alter und bei Koinfektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder chronischer Hepatitis B (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Patienten mit Leberzirrhose weisen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms (HCC) auf. Pro Jahr liegt die HCC-Rate bei diesen Patienten bei 1-5% (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Das Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines HCC bestimmt im Wesentlichen Morbidität und Mortalität der Erkrankung (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Personen mit chronischer HCV-Infektion weisen ein signifikant erhöhtes leberbezogenes Mortalitätsrisiko auf (Sarrazin et al., 2010).

Gegenwärtig stellt die chronische HCV-Infektion in Deutschland mit die wichtigste Ursache für Lebererkrankungen dar und ist inzwischen der häufigste Grund für eine Lebertransplantation (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Ein Viertel aller Lebertransplantationen in Europa stehen in Zusammenhang mit HCV (Mühlberger et al., 2009).

Neben einer Hepatitis können Patienten mit chronischer HCV-Infektion auch extrahepatische Manifestationen entwickeln, wobei der endokrine, rheumatische, hämatologische oder der dermatologische Formenkreis betroffen sein kann (Sarrazin et al., 2010). Als gesichert wird der kausale Zusammenhang zwischen einer HCV-Infektion und einer gemischten Kryoglobulinämie gesehen, bei der Antigen-Antikörper Komplexe im Serum vorliegen (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Sarrazin et al., 2010). Auch Diabetes mellitus, periphere Neuropathie, membrano-proliferative Glomerulonephritis sowie eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit und depressive Symptome können im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion stehen (Sarrazin et al., 2010). Das häufigste von Patienten berichtete Symptom einer Hepatitis C ist Fatigue (Sarkar et al., 2012). Eine erhöhte Mortalität bei anti-HCV seropositiven Patienten zeigte sich in einer Studie nicht nur im Zusammenhang mit Lebererkrankungen, sondern auch in Bezug auf extrahepatische Manifestationen (Lee et al., 2012).

Einteilung der Schwere der HCV-Infektion

Die Einschätzung des Schweregrades einer Leberfibrose bietet eine wichtige Möglichkeit zur Beurteilung der Prognose einer chronischen HCV-Infektion (Wedemeyer et al., 2012). Bei einer chronischen Hepatitis C liefern Gewebeproben der Leber Hinweise auf das genaue

Ausmaß der Erkrankung. Die Entzündungsaktivität (Grading) und das Fibrosestadium (Staging) werden nach Leberbiopsie anhand verschiedener Scoring-Systeme beurteilt (Strader et al., 2004). Der Grad der entzündlichen Aktivität ist definiert durch das Ausmaß des zum Biopsiezeitpunkt bestehenden nekroinflammatorischen Gewebeschadens. Das Staging beschreibt das Ausmaß der Fibrose bzw. der Architekturstörung der chronisch entzündeten Leber (Schirmacher et al., 2004). Entsprechend den Empfehlungen der pathologischen Konsensuskonferenz sollten einheitliche Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores angewendet werden (Schirmacher et al., 2004; Berg et al., 2012). Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. (Desmet et al., 1994), Batts und Ludwig (Batts und Ludwig, 1995), Ishak et al. (Ishak et al., 1995) sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) (Bedossa und Poynard, 1996). Die davon am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR Score und der Ishak Score.

METAVIR Score

Der METAVIR Score verwendet ein System aus zwei Nummern und zwei Buchstaben zur Klassifizierung von sowohl Entzündungsaktivität (Grade, 4-Punkte-Skala) als auch Fibrosestadium (Stage, 5-Punkte-Skala).

Bei Bewertung der histologischen Aktivität (A) entspricht A0 „keiner Aktivität“, A1 „milder Aktivität“, A2 „moderater Aktivität“ und A3 „schwerer Aktivität“ (Bedossa und Poynard, 1996). Die Fibrosestadien werden unterteilt in F0 (keine Aktivität), F1 (portale Fibrose ohne fibröse Septen), F2 (portale Fibrose mit wenigen fibröse Septen), F3 (zahlreiche fibröse Septen ohne Zirrhose) und F4 (Zirrhose) (Bedossa und Poynard, 1996).

Der METAVIR Score wurde sorgfältig validiert und wird üblicherweise in Europa verwendet (Marcellin et al., 2002).

Ishak Score

Der Ishak Score ist eine Modifikation des Hepatitis-Aktivitätsindex (HAI) nach Knodell et al. (1981). Das HAI System bewertet nekroinflammatorische Aktivität auf einer Skala von 0 bis 18. Bewertet wird die periportale Nekrose und Inflammation (0 bis 10), lobuläre Nekrose und Inflammation (0 bis 4) und portale Inflammation (0 bis 4). Staging der Fibrose erfolgt im HAI System als 0, 1, 3 oder 4, wobei 1 portaler Fibrose und 4 Zirrhose entspricht. Diese diskontinuierliche Skala wurde ursprünglich verwendet, um eine deutliche Unterscheidung zwischen leichter (1+) und extensiver (3+) Fibrose zu erlauben. Die diskontinuierliche Skala erschwert allerdings die statistische Analyse in klinischen Studien (Marcellin et al., 2002).

Der Ishak Score (Ishak et al., 1995) ermöglicht eine bessere Unterscheidung bei der Untersuchung kleinerer Veränderungen der Fibrose (Marcellin et al., 2002). Der Ishak Score teilt die verschiedenen Stadien entsprechend der Lokalisation und des Ausmaßes der Faservermehrung ein.

Tabelle 3-1: Ishak Score: Staging (Quelle: (Berg et al., 2012))

Score	**Verbal**	**Histologische Merkmale**
0	keine Fibrose	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose	Inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten*, erhaltene Architektur
3	Schwere/hochgradige Fibrose	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung**, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
4	Zirrhose	Wahrscheinlicher*** oder definitiver zirrhotischer Umbau

*Unabhängig von Zahl und Breite der Septen. **Zum Beispiel portozentrale Septen, Verschiebung der portalen/azinären Architektur (portal-zentralvenöser Abstand). *** Zum Beispiel ohne definitiven Nachweis vollständig bindegewebig separierter Pseudolobuli, aber aufgrund indirekter Zeichen (z. B. fragmentierte, herausgebrochene Pseudolobuli) anzunehmen.

Tabelle 3-2: Modifizierter histologischer Aktivitätsindex nach Ishak: Grading (Quelle: (Berg et al., 2012))

Gruppe	Kriterien	Score
A	**Periportale oder periseptale Grenzzonenhepatitis**	
	Keine	0
	Fokal, wenige Portalfelder	1
	Fokal, Mehrzahl der Portalfelder	2
	Kontinuierlich um weniger als 50% der Portalfelder	3
	Kontinuierlich um über 50% der Portalfelder	4
B	**Konfluente Nekrosen**	
	Keine	0
	Fokal	1
	Zone-3-Nekrosen, wenige	2
	Zone-3-Nekrosen, zahlreiche	3
	Zone-3- und einzelne portozentrale Brückennekrosen	4
	Zone-3- und multiple portozentrale Brückennekrosen	5
	Panazinäre oder multiazinäre Nekrosen	6
C	**Fokale kleinherdige lytische Nekrosen, Apoptosen und fokale Entzündungsherde***	
	Keine	0
	Bis 1 Herd pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	1
	2-4 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	2
	5-10 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	3
	Mehr als 10 Herde pro Gesichtsfeld (10x-Objektiv)	4
D	**Portale Entzündung**	
	Keine	0
	Gering, wenige oder alle Portalfelder	1
	Mäßig, wenige oder alle Portalfelder	2
	Mäßig/ausgeprägt, alle Portalfelder	3
	Ausgeprägt, alle Portalfelder	4
Maximaler Score		18
*Diffuse lymphozytäre Infiltrate in den Sinusoiden gehen nicht in den Score ein.		

Prädikative Faktoren

Die natürliche Progression der chronischen Hepatitis C ist sehr variabel, das Ansprechen auf eine Therapie ist multifaktoriell bedingt. Mehrere Wirtsfaktoren sind mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert. Ein Alter >40 Jahre bei HCV-Infektion stellt einen Risikofaktor dar. Männliches Geschlecht, erhöhte Transaminase-Werte, Diabetes,

Übergewicht, Hepatitis B-Virus (HBV)- oder HIV-Koinfektion, höhere Ausgangsviruslast, afroamerikanische Herkunft, eine fortgeschrittene Fibrose, Vorliegen einer Steatose oder chronische Hämodialyse sind ebenfalls Faktoren, die das Risiko für die Progression von der chronischen Infektion zur Zirrhose erhöhen (Poynard und Afdhal, 2010; Sarrazin et al., 2010). Ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Fibrose und Leberzirrhose zeigt sich bei gleichzeitigem Alkoholkonsum. Auch die Wahrscheinlichkeit eines HCC erhöht sich durch Alkoholkonsum bei chronischer Hepatitis C deutlich (Donato et al., 2002; Wedemeyer et al., 2012).

Ein Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin konnte für einen Genpolymorphismus im Bereich des Gens für Interleukin 28b (IL28b) gezeigt werden. Während bestimmte Genotypen mit einer spontanen Viruselimination oder einem besseren Ansprechen auf Therapie assoziiert sind (z. B. IL28b rs12979860-Genotyp CC), sind andere mit einer geringen Chance auf spontane Ausheilung behaftet (IL28b rs12979860-Genotyp CT oder TT). Dieser Genpolymorphismus tritt in verschiedenen Ethnien mit unterschiedlicher Häufigkeit auf und ist daher für einen Teil der Unterschiede in den Ansprechraten zwischen verschiedenen Populationen verantwortlich (Ge et al., 2009).

Auch verschiedene Virusfaktoren beeinflussen das Ansprechen auf die antivirale Therapie. Eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 und eine hohe Viruslast vor Therapie sind ungünstige prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes Ansprechen auf eine Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Sarrazin et al., 2010). Der Einfluss verschiedener Primärmutationen im aktiven Zentrum der NS3-4A-Protease auf die Proteaseinhibitorbindung wurde in einer in-vitro-Mutationsanalyse für verschiedene Positionen untersucht. Dabei führten verschiedene Mutationen an der NS3-Position 168 zu deutlichen Unterschieden in der mittleren effektiven Konzentration im Vergleich zum Wildtyp. Unter den untersuchten Mutationen zeigten Mutationen an Position Q80 den geringsten Einfluss auf die Proteaseinhibitoraktivität (Lenz et al., 2010).

Eine der -seit der Einführung der gut wirksamen antiretroviralen Therapien- häufigsten verbleibenden Todesursachen bei HIV-Patienten sind Komplikationen der chronischen HCV-Infektion (Berg et al., 2012). Dies begründet sich teilweise durch den rascheren Verlauf der Leberfibrose bei zellulärer Immundefizienz (Berg et al., 2012). Ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer schweren Lebererkrankung zeigte eine Meta-Analyse von acht Studien. Das Risiko, eine dekompensierte Lebererkrankung oder Zirrhose zu entwickeln, war für HIV-koinfizierte Patienten vergleichbar erhöht wie für HCV-Patienten ohne Koinfektion, aber mit gleichzeitigem hohem Alkoholkonsum (Graham et al., 2001). Etwa 25-30% der HIV-Infizierten sind mit HCV koinfiziert (Alter, 2006). Analyse einer Kohorte von 10.326 HCV-infizierten Patienten aus 352 deutschen Zentren ergab einen Anteil von 4,7% an HIV-Koinfizierten (Hüppe et al., 2008).

Therapieziele

Das primäre Therapieziel bei Hepatitis C ist das anhaltende virologische Ansprechen (SVR, Sustained Virologic Response) und die mit der Elimination des Virus verbundene Senkung

der Morbidität und Mortalität (Sarrazin et al., 2010; Wedemeyer et al., 2012). Als Surrogatmarker der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem hochsensitiven Assay sechs Monate nach Therapieende (Sarrazin et al., 2010; Berg et al., 2012; Wedemeyer et al., 2012). HCV als RNA-Virus integriert im Gegensatz zu DNA-Viren nicht ins Wirtsgenom und kann daher eradiziert werden. Es gibt keine Berichte über eine Übertragung von HCV durch einen Patienten mit SVR (Pearlman und Traub, 2011).

Ein anhaltendes virologisches Ansprechen kann damit als Ausheilung der Virusinfektion angesehen werden, besonders im Hinblick auf Langzeit-Effekte (McGreal und Jensen, 2009; Pearlman und Traub, 2011). Studien zu Langzeit-Effekten der HCV-Therapie zeigen, dass das Erreichen einer SVR auch dauerhaft mit einer Nicht-Nachweisbarkeit des Virus einhergeht (Marcellin et al., 1997; Desmond et al., 2006; Maylin et al., 2008). In einer Studie an 1278 Patienten mit chronischer Hepatitis C blieb nach einer mittleren Follow up-Phase von vier Jahren in allen Patienten, die eine SVR erreicht hatten, die HCV-RNA undetektierbar (Maylin et al., 2009). Untersuchungen von Serum, Lebergewebe und mononukleären Zellen des peripheren Blutes zeigten ein Aufrechterhalten der SVR für bis zu 18 Jahre (Maylin et al., 2008).

Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer signifikanten Reduktion der leberbezogenen Morbidität und Mortalität. Während in einer Langzeituntersuchung das Mortalitätsrisiko für HCV-seropositive Patienten mit detektierbarem HCV-RNA-Level um das Zweifache erhöht war, zeigten seropositive Patienten mit nicht nachweisbarem RNA-Level (Erreichen einer SVR) keinen Unterschied im Mortalitätsrisiko zur nicht-infizierten Bevölkerung (Lee et al., 2012). Eine Reduktion der leberbezogenen Mortalität sowie der Anzahl von Lebertransplantationen bei Erreichen einer SVR wurde auch von Patienten mit fortgeschrittenem Fibrose-Status berichtet (Morgan et al., 2010). Über die leberbezogene Mortalität hinaus zeigt sich bei Berücksichtigung der verschiedenen Komorbiditäten auch eine Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten mit SVR (Backus et al., 2011). In einer internationalen Langzeit-Studie war das Risiko für Gesamtmortalität vierfach geringer in Patienten, die eine SVR erreicht hatten, verglichen mit Patienten ohne Erreichen einer SVR (van der Meer et al., 2012).

Das Risiko der Entwicklung eines HCC oder einer Leberdekompensation ist signifikant reduziert in Patienten, die eine SVR erreichen, im Vergleich zu Patienten, die nicht auf Behandlung ansprechen (Singal et al., 2010; Pearlman und Traub, 2011). Eine Studie an 150 Patienten mit fünfjähriger Follow up-Phase zeigte zudem, dass eine SVR mit der Verbesserung des Fibrosestatus einhergeht und die Rückbildung zu einer normalen Leberstruktur möglich sein kann (George et al., 2009). Zusätzlich zu den klinischen Verbesserungen weisen Patienten mit SVR eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität auf als Patienten ohne Behandlung oder ohne Ansprechen. Die Werte für Fatigue sind für Patienten nach Virus-Eradikation geringer im Vergleich zu Patienten ohne Ansprechen (Arora et al., 2006).

Das virologische Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) ist bisher der am häufigsten verwendete und in Leitlinien empfohlene Endpunkt in klinischen Studien (European Medicines Agency, 2011). Aufgrund der aktuellen Entwicklung neuer, antiviral wirkender Therapien und der daraus resultierenden verkürzten Therapiedauer wird in laufenden Studien häufig die SVR12 (12 Wochen nach Therapieende) als primärer Endpunkt bestimmt. Die Übereinstimmung von SVR12 und SVR24 wurde auf Basis gepoolter Daten von 13.599 erwachsenen Patienten untersucht. Dabei zeigte sich trotz unterschiedlicher Behandlungsregime, Behandlungsdauern und HCV-Genotypen in den einzelnen Studien über alle Subgruppen eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24. 98% der Patienten mit Genotyp 1-Infektion, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24, der negative prädiktive Wert für eine SVR24 war 99% (Chen et al., 2013).

Behandlungsalgorithmus

Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar (Sarrazin et al., 2010). Bei fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Zirrhose besteht eine dringende Therapie-Indikation, wobei die mit einer Zirrhose assoziierten Komplikationen jedoch eine Einschränkung der Therapiemöglichkeiten darstellen können (Berg et al., 2012). Seit 2002 besteht die Standard-Therapie aus einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin (Sarrazin et al., 2010; Wedemeyer et al., 2012). Die Dauer einer Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin richtet sich im Wesentlichen nach dem HCV-Genotyp, der HCV-RNA-Konzentration vor Therapie und dem virologischen Verlauf unter Behandlung (Sarrazin et al., 2010). Die Konzentration der Virus-RNA muss daher unter Therapie regelmäßig bestimmt werden (Wedemeyer et al., 2012).

Das Ansprechen auf eine Peginterferon alfa/Ribavirin-Therapie kann individuell unterschiedlich schnell eintreten, so dass verschiedene Response-Typen definiert werden. Die Zielpopulation von Simeprevir umfasst mit Genotyp 1 oder 4 infizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) mit oder ohne HIV–Koinfektion sowie Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Die Zielpopulation umfasst dabei zum einen nicht vorbehandelte Patienten (erster Therapieversuch noch nicht unternommen), zum anderen mit Interferon alfa (pegyliert oder nicht-pegyliert) alleine oder in Kombination mit Ribavirin nicht erfolgreich vorbehandelte Patienten (Re-Therapie). Bei virologischen Versagern vorbehandelter Patienten lassen sich zwei Kategorien unterscheiden:

- Patienten mit einem virologischen Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)
- Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Response)

Bei einem Relapse ist definitionsgemäß im Blut die HCV-RNA mit einem sensitiven Assay zum Therapieende nicht, im weiteren Verlauf aber wieder nachweisbar.

Non-Responder erreichen unter Therapie kein negatives HCV-RNA-Ergebnis. Bei Non–Respondern wird zusätzlich zwischen partiellen und Null-Respondern unterschieden. Partielle Responder erreichen in den ersten 12 Wochen unter Therapie einen Abfall der HCV-RNA um ≥2 log10-Stufen, aber persistierend nachweisbare HCV-RNA bis Woche 24. Das virologische

Ansprechen bei Null-Respondern unter Therapie fehlt dagegen komplett (HCV-RNA-Abfall um weniger als 2 log10-Stufen) (Sarrazin et al., 2010; Sarrazin et al., 2012).

Anhand der viralen Kinetik in Kombination mit bestimmten Baselinefaktoren wie Viruslast und Fibrosestadium ist ein individuell adaptierter, responsegesteuerter Therapiealgorithmus mit Behandlungsdauern zwischen 24 und 72 Wochen etabliert (Sarrazin et al., 2010; Berg et al., 2012).

Therapienaive Patienten mit Genotyp 1-Infektion

Therapienaive Patienten mit Genotyp 1-Infektion und einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration unter die Nachweisgrenze (<50 IU/mL) bis zu Woche 12 (Standard-Responder) sollen über 48 Wochen behandelt werden. Ist der Nachweis zu Woche 4 nach Therapiebeginn negativ (<50 IU/mL), spricht man von einem raschen virologischem Ansprechen (Rapid Virologic Response, RVR). Rapid-Responder mit einer niedrigen Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn können die Behandlung auf 24 Wochen verkürzen (Sarrazin et al., 2010). Bei Patienten mit einem Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log10-Stufen nach 12 Wochen Therapie, aber noch nachweisbarer HCV-RNA und Negativierung mit einem sensitiven Assay bis zu Woche 24 (Slow-Responder), sollte die Therapie auf 72 Wochen verlängert werden (Sarrazin et al., 2010).

Ein Behandlungsabbruch wird empfohlen, wenn die HCV-RNA zu Woche 12 um weniger als 2 log10-Stufen im Vergleich zu Therapiebeginn abfällt. Die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Therapieansprechens ist auch bei einem Nachweis von HCV-RNA mit einem sensitiven Assay zu Woche 24 nach Therapiebeginn gering, so dass auch hier die Therapie abgebrochen werden sollte (Sarrazin et al., 2010).

Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion

Patienten mit einem Relapse auf eine Peginterferon alfa-Monotherapie sollten mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden. Eine Infektion mit Genotyp 1 und eine hohe Viruslast vor Therapiebeginn sind ungünstige prädiktive Faktoren für ein dauerhaftes Ansprechen. Bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1-Infektion mit einem Relapse auf eine Peginterferon-Monotherapie scheint eine Re-Therapie über 48 Wochen der kürzeren Behandlung über 24 Wochen überlegen zu sein.

Therapieerfahrene Patienten mit einem Relapse auf eine Peginterferon alfa/Ribavirin-Kombinationstherapie sollten unabhängig vom Genotyp 48 Wochen, bei langsamem virologischem Ansprechen 72 Wochen behandelt werden. Zeigt sich unter Re-Therapie nach 12 Wochen keine Negativierung der HCV-RNA mit einem sensitiven Assay, wird aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Ansprechen ein Therapieabbruch empfohlen.

Bei Therapieversagern auf eine Peginterferon alfa/Ribavirin-Kombinationstherapie kann bei suboptimaler Vortherapie eine Re-Therapie versucht werden. Bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin nicht angesprochen haben, soll entsprechend S3-Leitlinie nur in

Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen. Bei fehlender HCV-RNA-Negativierung zu Woche 12 bzw. Woche 24 bei langsamem Virusabfall in der Ersttherapie sollte die Therapie abgebrochen werden. Mit der aktuellen Zulassung der Proteaseinhibitoren im Rahmen einer Triple-Therapie steht dieser Gruppe eine neue Behandlungsoption zur Verfügung. Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion ohne SVR sollen eine Re-Therapie mit einem Proteaseinhibitor basierten Regime erhalten (Sarrazin et al., 2012). Therapieversager unter einer Peginterferon alfa-Monotherapie sollten wie nicht vorbehandelte Patienten mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden; es wird eine Re-Therapie über mindestens 48 Wochen empfohlen.

Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Für Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion gelten dieselben Stopp-Regeln wie für Genotyp 1-infizierte Patienten. Eine Therapieverkürzung auf 24 Wochen ist bei einem Rapid-Response möglich (Sarrazin et al., 2010).

Patienten mit Zirrhose

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bzw. kompensierter Zirrhose besteht eine dringende Therapie-Indikation, wobei die Therapiemöglichkeiten durch die mit einer Zirrhose assoziierten Komplikationen eingeschränkt sein können. Die dekompensierte Zirrhose stellt eine Ausnahmesituation für eine Interferon-basierte Therapie dar. Da die Behandlung mit einem signifikant erhöhten Risiko von schweren Komplikationen behaftet ist, stellt die dekompensierte Zirrhose prinzipiell eine Kontraindikation für eine Behandlung mit einer Peginterferon alfa-basierten, antiviralen Therapie dar. Die Therapie kann in Einzelfällen der individuellen Situation angepasst werden und sollte nur in Zusammenarbeit mit einem Transplantationszentrum erfolgen (Sarrazin et al., 2010).

Patienten mit HIV-Koinfektion

HIV-koinfizierte Patienten, bei denen bereits nach 4 Wochen Therapie die HCV-RNA unter die Nachweisgrenze gefallen ist, können bei einer Ausgangsviruslast <400.000 IU/mL und Fehlen einer fortgeschrittenen Fibrose 48 Wochen behandelt werden. Ansonsten sollte die antivirale Therapie auf 72 Wochen verlängert werden. Bei Patienten, bei denen der Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 weniger als 2 log10-Stufen beträgt, sollte die Therapie vorzeitig beendet werden (Sarrazin et al., 2010).

Patienten, für die Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion und einer Interferon-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation bestanden bisher keine Behandlungsmöglichkeiten. Erst mit der aktuellen Zulassung von Sofosbuvir wurde eine Therapieoption für einen Teil dieser Patientengruppe ermöglicht. Sofosbuvir kann als Ersttherapie oder bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin eingesetzt werden (Sarrazin et al., 2014).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf bei therapienaiven Patienten und Relapsern gegenüber der zVT (Dual-Therapie)

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an einer HCV-Behandlung, die

- eine höhere Heilungsrate ermöglicht
- eine Verkürzung der Therapiedauer ermöglicht und damit die durch die Behandlung ausgelöste Belastung senkt.

Besonders für Patienten mit Genotyp 1-Infektion, für die es nach Versagen auf eine Ersttherapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin (Relapser oder Non-Responder) keine Alternativen mit hohen Heilungsraten gibt, sowie für schwierig zu behandelnde Patientengruppen wie Zirrhose-Patienten, Patienten mit einer HIV-Koinfektion sowie Patienten, die mit einem anderen Genotyp als 1 infiziert sind, besteht ein hoher Bedarf an einer neuen, wirksamen und sicheren Behandlung.

Höhere Heilungsraten (d. h. SVR-Raten) für therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse

Durch ihre chronische Erkrankung sind Hepatitis C-Patienten in ihrer Lebensqualität und -Gestaltung nachhaltig eingeschränkt. Unabhängig von den im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einsetzenden schweren Komplikationen wie Zirrhose beeinträchtigt die HCV-Infektion die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL, Health Related Quality Of Life) bereits zuvor (Kallman et al., 2007). In frühen Stadien der Erkrankung treten unspezifische Beschwerden wie Gelenk- oder Kopfschmerzen, Gewichtsabnahme, Oberbauchbeschwerden, Reizbarkeit oder Müdigkeit auf. Obwohl diese Symptome nicht lebensbedrohlich sind, führen solch unspezifische Symptome zu einer reduzierten Lebensqualität mit verminderter Leistungsfähigkeit und nachfolgender Beeinträchtigung der psychischen Situation (Bayliss et al., 1998; Moser, 2004). Durch die Übertragbarkeit der Erkrankung und deren Assoziation mit illegalem Drogenkonsum fühlen sich viele Patienten stigmatisiert (Butt, 2008). Manche Patienten leiden unter Schuldgefühlen oder erleben ihre Erkrankung als fatal (Moser, 2004). Eine Langzeitfolge der Erkrankung mit chronischer Hepatitis-C stellt das Auftreten von Leberzirrhosen dar (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Patienten mit Leberzirrhose weisen wiederum ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines HCC auf (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Die chronische HCV-Infektion ist in Deutschland der

häufigste Grund für eine Lebertransplantation (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Robert Koch-Institut (RKI), 2012a).

Eine Vielzahl an Studien deutet darauf hin, dass das Erreichen einer SVR mit der Ausheilung der Virusinfektion gleichzusetzen ist. Bei Vergleichen zwischen Populationen mit SVR und ohne SVR in Langzeitstudien zeigten sich deutliche und signifikante Unterschiede in der Mortalität und Morbidität. Das Erreichen einer SVR ist sowohl mit einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate (Backus et al., 2011; Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013) als auch mit einem signifikant reduzierten Risiko für die Progression der Lebererkrankung, Entwicklung einer Leberdekompensation und des HCC verbunden (Braks et al., 2007; Singal et al., 2010; Iacobellis et al., 2011; Ng und Saab, 2011; Pearlman und Traub, 2011; Trapero-Marugan et al., 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013). Ein unmittelbarer Nutzen des Erreichens einer SVR ist die reduzierte Infektiosität. Es gibt keine Berichte über eine Übertragung von HCV durch Patienten mit SVR (Pearlman und Traub, 2011; Koh et al., 2013). Das Erreichen einer SVR stellt daher das primäre Therapieziel dar.

Mit der bisherigen Standard- und zweckmäßigen Vergleichstherapie (Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) können nur etwa die Hälfte der Patienten mit Genotyp 1-Infektion erfolgreich behandelt werden. Lediglich 40-54% der Patienten mit Genotyp 1-Infektion erreichen eine SVR, trotz einer Behandlungsdauer von 48 Wochen (European Association for the Study of the Liver, 2011). Patienten mit einer HCV-Genotyp 1-Infektion stellen mit bis zu 91% die größte Subgruppe unter den Non-Respondern dar. Die dauerhaften Ansprechraten nach Erst-Therapie mit Peginterferon alfa/Ribavirin liegen bei nur 4-6%. Zeigt eine Re-Therapie bis zur Woche 12 keine Negativierung der HCV-RNA, sollte die Therapie abgebrochen werden (Sarrazin et al., 2010).

Verkürzung der Therapiedauer und Senkung der Belastung durch Behandlung

Die bisherige Standardtherapie Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin ist mit verschiedenen Nebenwirkungen assoziiert. Sowohl die chronische HCV-Infektion als auch die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin gehen mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte dermatologische Ereignisse einher, deren Management einen wichtigen Bestandteil in der Therapie der chronischen HCV-Infektion darstellt (Cacoub et al., 2012). Grippeähnliche Symptome, reversibler Haarausfall, Stimmungsschwankungen, erhöhte Infektanfälligkeit, Müdigkeit sowie neurologische Symptome gehören ebenfalls zum Spektrum der Nebenwirkungen. Eine häufig beobachtete Nebenwirkung des Ribavirin ist eine Reduktion der Zahl roter Blutkörperchen mit der Folge einer Blutarmut. Diese Nebenwirkungen können Grund für eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch sein (Dusheiko, 1997; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Manns et al., 2006).

Fatigue ist eines der am häufigsten berichteten Symptome der chronischen Hepatitis und kann durch Interferon-Therapie weiter verstärkt werden (Sarkar et al., 2012). Der Schweregrad einer Fatigue lässt sich mit Hilfe der Fatigue Severity Scale (FSS) beurteilen, bei der der Patient neun Aussagen auf einer Skala von eins bis sieben bewertet. Höhere Werte

entsprechen dabei einer erhöhten Fatigue (Krupp et al., 1989). In einer Querschnittsstudie mit 130 HCV- Patienten gaben 71% an, in den vergangenen sechs Monaten unter Fatigue gelitten zu haben. Einen Aktivitätsverlust im Zusammenhang mit Fatigue gaben 61% der Patienten an. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde dabei bei Patienten mit HCV stärker beeinträchtigt als bei Patienten mit Diabetes oder der Kontrollgruppe (Kallman et al., 2007).

Durch die Therapie der Hepatitis C mit Peginterferon alfa und Ribavirin können Depressionen durch Veränderungen im Serotonin-System zusätzlich induziert oder noch verstärkt werden (Zdilar et al., 2000; Bonaccorso et al., 2002; Papafragkakis et al., 2012). Zahlreiche Studien zeigen, dass Betroffene mit Hepatitis C häufig unter Depressionen leiden. Vermutlich spielen zum einen die Sorge um die Langzeit-Prognose sowie die Fatigue eine Rolle, zum anderen sind in dieser Patientenpopulation weitere Risikofaktoren wie Drogenmissbrauch ein Faktor (Zdilar et al., 2000). In einer Studie mit 113 Hepatitis-Patienten litten 22,4% an Depressionen, wobei der Infektionsweg oder der Schweregrad der Leberschädigung keinen Einfluss auf den emotionalen Zustand hatte (Kraus et al., 2000). Eine klinisch signifikante Störung wurde bei 35% von 220 unbehandelten HCV-Patienten festgestellt (Fontana et al., 2002). Eine Analyse der depressiven Symptome im Verlauf einer Behandlung von 129 HCV-Patienten zeigte in einer prospektiven Studie einen Anstieg der depressiven Symptome über den Verlauf der Behandlung (Chapman et al., 2011). Zur Bestimmung der depressiven Symptomatik bei HCV-Infektion wird in Studien häufig der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) eingesetzt, ein patientenberichteter Fragebogen aus 20 Fragen. Diese werden auf einer Skala von 0-3 bewertet. Höhere Gesamtwerte entsprechen dabei einer stärkeren depressiven Symptomatik (Clark et al., 2002). In einer prospektiven Studie an 394 Patienten zur Inzidenz der Depression vor und während Behandlung lag die Inzidenz neu auftretender Depressionen zu Woche 24 bei 26%. Zu Beginn der Studie waren bereits 12% der Patienten entsprechend ihres CES-D Score als depressiv eingestuft worden. Diese Patienten zeigten höhere Raten für das erneute Auftreten depressiver Symptome unter Behandlung (Evon et al., 2009).

Durch die Chronifizierungswahrscheinlichkeit sowie die entstehenden Folgekosten hat die Hepatitis C eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Nicht nur im Rahmen des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, sondern auch bei einem Versagen der Therapie fallen direkte und indirekte Kosten an. Da bei Infizierten, die bereits seit Jahrzehnten erkrankt sind, der Verlauf nun in fortgeschrittene, kostenträchtigere Erkrankungsstadien tritt, ist zukünftig mit einer Verdoppelung der volkswirtschaftlichen Belastungen durch HCV zu rechnen (Janssen-Cilag GmbH, 2010). Hauptanteil der direkten medizinischen Kosten ist die stationäre und ambulante Versorgung von Langzeitfolgen wie Zirrhose, HCC sowie Lebertransplantationen. Differenzierte Daten für die Hepatitis C fehlen, da Hepatitis C und ihre Folgeerkrankungen in diagnostischen Gruppen erfasst werden, zu denen auch andere Erkrankungen gehören, die sich zudem in der ICD-9 und ICD-10 Klassifizierung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) unterscheiden (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Die Anzahl der unter der Codierung ICD10 B18.2 „Chronische Virushepatitis C“ stationär behandelten Patienten in Deutschland sank zwischen

2000 und 2011 von über 6000 auf über 1000 Patienten. Unter der Codierung ICD10 K74 wurde in deutschen Krankenhäusern im gleichen Zeitraum jährlich über 20.000 mal die Diagnose „Fibrose und Zirrhose der Leber“ gestellt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2013a). Die Krankheitskosten unter der Diagnose ICD10 B18 „chronische Virushepatitis“ in Deutschland stiegen von 106 Millionen im Jahr 2002 auf 137 Millionen im Jahr 2011 (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003).

Neben den direkten Kosten sind die indirekten Kosten durch krankheitsbedingte Arbeitsausfälle und eine verminderte Leistungsfähigkeit zu berücksichtigen (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003). Die Zahl der unter der Diagnose „Fibrose und Zirrhose der Leber“ codierten Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse)-Pflichtmitgliedern lag 2008 bei 1998 Fällen, die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei 51.799 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2013b). Der Einfluss des Gesundheitszustandes auf die Arbeitsproduktivität und Aktivitäten wird in Studien häufig mit Hilfe des Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogens erfasst. Der WPAI besteht aus sechs Fragen, die die Bereiche Abwesenheit von der Arbeit, Verlust der Arbeitsproduktivität, Beeinträchtigung der Arbeit sowie Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten umfassen (Reilly et al., 1993). Dass HCV-Infektionen in Europa unter anderem mit beträchtlichen ökonomischen Belastungen einhergehen, zeigte eine Querschnittsstudie mit insgesamt 57.805 Teilnehmern aus Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und England. HCV-Patienten gaben häufiger (30%) eine Beeinträchtigung ihrer Arbeit an als die Kontrollgruppe (18%) und gingen pro Patient pro Jahr häufiger zum Arzt (19,8 im Vergleich zu 13,3) (Vietri et al., 2013). Der Verlust an Produktivität bei beschäftigten HCV-Patienten wurde mit durchschnittlich 1914 € bestimmt, 60% mehr als in den entsprechenden Kontrollen. Die Kosten für eine Beeinträchtigung der Arbeit lagen bei HCV-Patienten im Jahr bei durchschnittlich 5268 € (Kontrollgruppe: 3154 €). Insgesamt entstanden bei beschäftigten HCV-Patienten im Jahr pro Patient 7182 € an indirekten Kosten, 2810 € pro Patient pro Jahr mehr als in den entsprechenden Kontrollen. Die direkten Kosten waren bei HCV-Patienten um 76% höher als in den entsprechenden Kontrollen, was auf die Kosten durch häufigere Arztbesuche und Hospitalisierung zurückzuführen war (Vietri et al., 2013).

Insgesamt besteht hier ein hoher therapeutischer Bedarf an einer Behandlung, die eine Verkürzung der Therapiezeit ermöglicht und damit die durch die Behandlung bedingte Belastung verringert. Obwohl höhere Behandlungszahlen die künftigen Belastungen durch Hepatitis C reduzieren könnten, liegt die Behandlungsrate mit antiviraler Dual-Therapie relativ niedrig (Lettmeier et al., 2008). Die Angst vor Nebenwirkungen, Bedenken bezüglich langer Therapiedauer sowie im Hinblick auf Kosten und Effizienz werden neben dem zuerst asymptomatischen Verlauf der Erkrankung als Gründe angesehen (McGowan et al., 2013). Neue Therapieoptionen mit verkürzter Therapiedauer könnten die Behandlungsrate steigern.

Therapeutischer Bedarf von Non-Respondern gegenüber der zweiten zVT (Triple-Therapie)

Trotz der Fortschritte der HCV-Therapie durch Telaprevir und Boceprevir besteht ein signifikanter therapeutischer Bedarf für eine neue HCV-Behandlung, die

- die SVR-Raten auch für Non-Responder erhöht
- ein verbessertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bietet
- die Behandlung vereinfacht und die Tablettenlast reduziert

Höhere Heilungsraten für Non-Responder

Seit 2011 steht Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 1-Infektion neben der Dual-Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin als weitere Option eine Triple-Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin plus einem Proteaseinhibitor (Telaprevir, Boceprevir) zur Verfügung. Bei schwierig zu heilenden Patientengruppen wie Patienten mit Leberzirrhose und Null-Response in der Vortherapie liegen die Heilungschancen unter einer Triple-Therapie mit Telaprevir in der REALIZE-Studie jedoch auch nur bei <15%. Ähnlich niedrige SVR-Raten weist eine Interimanalyse einer kleineren Studie zum Boceprevir bei Null-Respondern auf (Sarrazin et al., 2012). Bei erfolglos behandelten HCV-Infizierten schreitet die Krankheit schneller voran, was mit einem höheren Risiko einer schweren Leberschädigung einhergeht. Hier besteht besonders ein dringender Bedarf an zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten, die eine höhere Heilungsrate erreichen können.

Verbessertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil

Obwohl die Triple-Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir wichtige Fortschritte in der Therapie der Hepatitis C brachte, haben beide Medikamente auch Einschränkungen (Pearlman, 2012). Einschränkungen der Triple-Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir sind eine geringe Verträglichkeit die in Folge auch zu hohen Abbruchraten führt. Eine hohe Tablettenlast, Medikamenten-Wechselwirkungen und eine lange Behandlungsdauer können die Therapieadhärenz und damit die Effektivität der Therapie beeinflussen (Pearlman, 2012).

Eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen ist mit einer Therapie mit Boceprevir oder Telaprevir assoziiert. Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir induzieren sehr häufig eine Anämie. Bei der Telaprevir-Behandlung kommt es dazu sehr häufig zu dermatologischen Nebenwirkungen (Rash) (Wedemeyer et al., 2012).

Sowohl Boceprevir als auch Telaprevir sind starke Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und mögliche Inhibitoren des P-Glykoproteins (P-gp). Daher kann es bei Arzneimitteln, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, zu einer erhöhten Exposition kommen, wodurch die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Arzneimittel möglicherweise verstärkt oder verlängert werden (Janssen-Cilag International NV, 2013; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014). Die Wirkung systemischer hormoneller Kontrazeptiva ist während einer interferonbasierten Therapie mit Telaprevir oder Boceprevir nicht zuverlässig, da die Serumkonzentrationen verändert sein können (Pearlman, 2012).

Die Tablettenlast hat in vielen verschiedenen therapeutischen Gebieten einen negativen Einfluss auf die Therapieadhärenz (Juday et al., 2011; Kamat et al., 2011). Die Therapieadhärenz ist ein wichtiger Faktor, um eine erfolgreiche HCV-Behandlung durchzuführen. Eine Studie zum Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz unter Dual-Therapie und HCV-Suppression zeigte, dass ein frühes virologisches Ansprechen häufiger in Patienten erreicht wurde, die ≥85% Therapieadhärenz zeigten (Lo Re et al., 2009). Zusätzlich zu den 5-6 Ribavirin Tabletten pro Tag nehmen Patienten mit Boceprevir 3x4 Hartkapseln, mit Telaprevir 2x3 Tabletten täglich ein.

Therapeutischer Bedarf von Patienten mit Genotyp 4-Infektion oder mit HIV-Koinfektion gegenüber der zVT (Dual-Therapie)

Zusätzlich zu den beschriebenen Nachteilen einer Dual-Therapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin bestehen für Patienten mit HIV-Koinfektion spezifische Herausforderungen. Bei HIV/HCV-Koinfizierten kann die HIV-Infektion eine schnellere Progression der HCV-Infektion bewirken, weshalb die Überwachung der Patienten und die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine Behandlung in spezialisierten Einrichtungen erfordert (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Die gleichzeitige Behandlung von HIV und HCV ist aufgrund der hohen Tablettenlast, der damit verbundenen geringeren Therapieadhärenz, den Kontraindikationen der Medikamente sowie der Neben- und Wechselwirkungen besonders kompliziert (DHHS, 2014). Insbesondere die Behandlung mit den Medikamenten der hoch aktiven antiretroviralen Therapie (Highly Active Antiretroviral Therapy [HAART]), die bei HIV-infizierten Patienten häufig verschrieben wird, führt zu Kontraindikationen, da die HAART-bedingte Lebertoxizität in HCV-Patienten erhöht ist (Ghany et al., 2009). Eine SVR erreichen nur etwa 40% der Patienten, wobei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion noch geringere Raten aufweisen (Torriani et al., 2004). Auch eine Spontanheilung kommt in Patienten mit einer HIV-Koinfektion wesentlich seltener vor (Soriano et al., 2010). Vorläufige Ergebnisse zum Einsatz der Proteaseinhibitoren Boceprevir und Telaprevir in HIV-koinfizierten Patienten zeigen ein gutes antivirales Ansprechen auf die Triple-Therapie (Sulkowski, 2013).

Für Patienten mit HCV Genotyp 4-Infektion ist die Dual-Therapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin gängig. Neue Behandlungsoptionen für die Patienten mit HCV-Genotyp 4 stehen bisher nur durch die aktuelle Zulassung von Sofosbuvir zur Verfügung, das Ansprechen auf den Proteaseinhibitor Telaprevir ist gering (Sarrazin et al., 2012).

Therapeutischer Bedarf von Patienten mit dringendem Behandlungsbedarf, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen

Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Depressionen oder signifikanten kardialen Erkrankungen kommen für die aktuellen Therapien mit Interferon nicht in Frage. Allerdings betrifft dies einen großen Teil derjenigen Patienten, die z. B. aufgrund einer Leberzirrhose besonders dringend eine Therapie benötigen (Maasoumy und Wedemeyer, 2012). Für Patienten, die aufgrund bestehender gesundheitlicher Probleme oder wegen der Nebenwirkungen nicht mit Interferon behandelt werden können, besteht daher ein hoher Bedarf an einer alternativen Behandlungsmöglichkeit.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Simeprevir

Während die Dual-Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin zwar antiviral, aber nicht virus-spezifisch wirkt, ist Simeprevir ein spezifischer Inhibitor der NS3-4A-Serin-Protease. Simeprevir hemmt die virale Replikation und wirkt in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin synergistisch gegen die chronische HCV-Infektion.

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in Patienten mit Genotyp 1-Infektion, unabhängig vom Subtyp 1a oder 1b sowie vom Genotyp IL28b. Durch den schnellen Wirkeintritt kann die Therapiezeit auf 24 Wochen verkürzt werden, was eine Senkung der Belastung durch die Peginterferon alfa und Ribavirin-Therapie bedeutet.

Simeprevir weist gegenüber den PI der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf (Clark et al., 2013). Boceprevir und Telaprevir sind lineare Moleküle, die kovalent an ihre Zielstruktur binden. Die neueren PI wie Simeprevir binden dagegen reversibel. Da sie nicht die chemische Reaktivität besitzen müssen, um ihre Zielstruktur kovalent anzugreifen, zeigen sie eine insgesamt bessere Verträglichkeit (Aghemo und De Francesco, 2013). Simeprevir kann in einer einmal täglichen Dosierung gegeben werden, was im Vergleich zu Boceprevir und Telaprevir ein deutlich vereinfachtes Dosierungsschema bedeutet.

Für Patienten mit HIV-Koinfektion oder Genotyp 4-Infektion bietet Simeprevir eine neue, effiziente und gut verträgliche Therapiemöglichkeit, um die Einschränkungen der bisherigen Therapien zu überwinden. Für therapieerfahrene Patienten besteht darüber hinaus die Möglichkeit auf eine neue, erfolgreichere Behandlung. Patienten, die nicht mit Interferon behandelt werden können, erhalten mit Simeprevir die Möglichkeit auf eine effiziente Behandlung. Laut den aktuellen Empfehlungen für eine HCV-Therapie wird auf die Möglichkeit einer Therapie mit Sofosbuvir in Kombination mit Simeprevir aufgrund der hohen SVR-Raten explizit hingewiesen (Sarrazin et al., 2014).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Seit der Entdeckung 1988 wurde die HCV-Infektion weltweit als Hauptursache für Lebererkrankungen erkannt. Die geschätzte weltweite Prävalenz von HCV beträgt 3% (130 bis 210 Millionen Menschen weltweit) mit schätzungsweise 2 bis 4 Millionen Menschen, die sich jährlich neu infizieren. Davon befinden sich ca. jeweils 150.000 neue Fälle in den

Vereinigten Staaten bzw. in Westeuropa (European Association for the Study of the Liver, 2011; Negro und Alberti, 2011; Mohd Hanafiah et al., 2013; World Health Organization, 2014).

Die Datenlage zur Epidemiologie der Hepatitis C ist aus unterschiedlichen Gründen schwierig zu erheben, denn es liegen nur wenig verlässliche allgemeine Daten zu Infektion und Erkrankung vor. Speziell für einzelne Patientengruppen ist die Datenlage noch weiter eingeschränkt und es wird zudem von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. So sind Risikogruppen wie injizierende Drogengebraucher und Migranten in den existierenden bevölkerungsbezogenen Surveys unterrepräsentiert (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher nicht auf eine einzige Quelle zur Epidemiologie der chronischen HCV-Infektion in Deutschland, sondern greifen auf verschiedene Quellen zurück, die auf unterschiedlichen epidemiologischen Untersuchungen basieren. Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz werden des Weiteren in Spannen angegeben und erkennbare Trends werden dargestellt (berechnete Patientenzahlen werden auf- bzw. abgerundet).

Für Hepatitis B, C und D bestehen in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) namentliche Labor- und Arztmeldepflichten. Deshalb werden seit dem Jahr 2003 alle Fälle von erstmalig diagnostizierter Hepatitis C gemeldet und übermittelt, bei denen eine chronische Infektion nicht bereits bekannt ist – Fälle, bei denen ein früherer HCV-Labornachweis angegeben ist, werden also ausgeschlossen. Die Meldungen zu Hepatitis C-Erstbefunden umfassen somit akute Infektionen, aber auch erstmals diagnostizierte chronische Infektionen mit einer oftmals unbekannten Infektionsdauer. Die zurzeit verfügbaren Labortests erlauben keine Differenzierung zwischen einer akuten und einer erstmalig diagnostizierten chronischen HCV-Infektion.

Wegen des häufig asymptomatischen oder unspezifischen Verlaufs (ca. 75%) sind sich viele Personen, die mit HBV oder HCV infiziert sind, ihrer Infektion nicht bewusst und werden eher zufällig diagnostiziert. Insgesamt ist in den letzten Jahren die Inzidenz an Hepatitis C-Erstdiagnosen in Europa gestiegen, was auch auf eine intensivierte Überwachung zurückzuführen ist (z. B. Monitoring von Blutspendern, Schwangeren und Risikogruppen). Weitere Faktoren, die die Meldedaten beeinflussen können, sind das Angebot von Testmöglichkeiten, die Inanspruchnahme solcher Testangebote und das Meldeverhalten der Ärzte. Insbesondere Veränderungen dieser Parameter im Zeitverlauf können die Interpretation der Daten erschweren. Trotzdem bieten die übermittelten Hepatitis C-Erstdiagnosen – in Ermangelung anderer Datenquellen zur Inzidenz – die derzeit bestmögliche Einschätzung des aktuellen Infektionsgeschehens (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Die übermittelten Hepatitis C-Erstdiagnosen dürfen jedoch weder mit der Hepatitis C-Inzidenz noch mit der Hepatitis C-Prävalenz gleichgesetzt werden.

Prävalenz der Hepatitis C

Laut einem aktuellen Review (Cornberg et al., 2011) gibt es zwei Studien (Palitzsch et al., 1999; Thierfelder et al., 2001), die in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz von Hepatitis C feststellen. Entsprechend dieser und verschiedener weiterer Untersuchungen

beträgt die Prävalenz der Infektion mit dem Hepatitis C-Virus in Deutschland zwischen 0,4-0,63%. Unterschiede und Gründe zur Kritik an den jeweils angenommenen Werten bestehen dabei aufgrund der untersuchten Populationen (Palitzsch et al., 1999; Thierfelder et al., 2001; Offergeld et al., 2010; Robert Koch-Institut (RKI), 2010; Cornberg et al., 2011). So kommen Untersuchungen von Hepatitis C-Infektionen bei Blutspendern (Offergeld et al., 2010) zu Prävalenzzahlen deutlich unterhalb des Wertes von 0,4%, während die groß angelegten Untersuchungen von Schlosser et al. in Notfallambulanzen zu Prävalenzwerten deutlich oberhalb der 0,6% gelangen (Schlosser et al., 2009a; Schlosser et al., 2009b). In dem bevölkerungsbezogenen Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (RKI) in 1998 (BGS98) wurde eine bundesweite Prävalenz von 0,4% (95% Konfidenzintervall (KI) 0,2-0,5%) bei der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (18-79 Jahre) ermittelt und diese Zahl wird auch weiterhin vom RKI angegeben, womit Deutschland weiter zu den Niedrig-Prävalenzregionen gehört (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Da Risikopopulationen wie Drogenkonsumenten und Haftinsassen in bevölkerungsbezogenen Untersuchungen unterrepräsentiert bzw. nicht vertreten sind, ist anzunehmen, dass die HCV-Prävalenz insgesamt höher liegt (Thierfelder et al., 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). In den Jahren 2008 bis 2011 wurde ein weiterer groß angelegter bundesweiter Survey „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS; (Poethko-Muller et al., 2013)) durchgeführt. Die Datenerhebungen erfolgten in insgesamt 180 Städten und Gemeinden in Deutschland (http://www.rki.de). Um bereits mit den Ergebnissen der DEGS1 Längsschnitt-Daten zu gewinnen, wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer des BGS98 erneut eingeladen. Ergebnisse der neuen DEGS1 sprechen von einer noch geringeren HCV-Durchseuchung von 0,3% (0,1–0,5) bei 18-79-Jährigen in Deutschland. Hier ist anzumerken, dass aktuell in der Gruppe der 18-39-Jährigen keine positiven Hepatitis C-Befunde erhoben werden konnten. Die seit Durchführung des BGS98 erfolgte Einführung wichtiger Präventionsmaßnahmen, wie z. B. die routinemäßige Hepatitis C-Virus-Diagnostik im Rahmen der Blutspendersurveillance im Jahr 1991, könnte diese Entwicklung in der jungen Allgemeinbevölkerung begründen (Poethko-Muller et al., 2013). Die tatsächliche HCV-Antikörper-Prävalenz dürfte allerdings auch hier höher liegen als in DEGS1 ermittelt, da, wie bereits vermerkt, in den meisten Erhebungen Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern und Justizvollzugsanstalten aus der Studie ausgeschlossen sowie Benutzer intravenöser Drogen und andere Risikogruppen nicht repräsentativ vertreten waren. Ein allgemeiner Aufschlag von 0,1-0,2% zur jeweils ermittelten Prävalenz scheint gerechtfertigt zu sein (Schreier und Höhne, 2001).

Da injizierende Drogengebraucher, die als Hauptrisiko-Gruppe für den Erwerb einer HCV-Infektion gelten, in bevölkerungsbezogenen Surveys meist unterrepräsentiert sind, wird empfohlen, diese Gruppe in zielgerichteten Studien zu untersuchen. In der Pilotierung der Studie „Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland“ (DRUCK-Studie, (Robert Koch-Institut (RKI), 2012b)), einem Sero- und Verhaltenssurvey zu HIV, Hepatitis B und C des RKI wurden Seroprävalenzen für HCV in Berlin und Essen bestimmt. Die Seroprävalenzen von 534 injizierenden Drogengebrauchern in den Pilotstädten liegen vor und werden im Folgenden berichtet: Seroprävalenz von anti-HCV lag bei injizierenden Drogengebrauchern in Berlin bei 52,5% (95% KI 44,5%;60,6%), in Essen bei 79,7%, die

Prävalenz von HCV-RNA (als Marker einer aktiven Infektion mit dem Potenzial der Virusübertragung) in Berlin bei 37,1% (95% KI 36,9%;44,7%), in Essen bei 58%. Erste Auswertungen bestätigen Studienergebnisse aus anderen Ländern und zeigen unter anderem einen deutlichen Zusammenhang der HCV-Infektion mit der Konsumdauer, mit Gefängnisaufenthalten und der Gesamthaftdauer sowie mit nicht professionell applizierten Tattoos oder Piercings (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a).

Für die Berechnungen der Prävalenz im Rahmen dieses Dossiers wird der mittlere Wert von 0,5% angenommen; das ist zum einen der mittlere Wert der oben angeführten Werte laut RKI und DEGS1 (0,35%), zum anderen korrigiert um die mittlere Unterschätzung von 0,15%. Die Spanne der Prävalenz kann mit dem niedrigsten vom DEGS1 ermittelten Wert von 0,3% bis zu dem höchsten Wert von 0,63% bzw. 0,83% – korrigiert um die maximale Unterschätzung von 0,2% – angegeben werden.

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

- Die prävalente unentdeckte Population: Patienten, deren akute Hepatitis C-Infektion chronifiziert, die aber z. B. aufgrund fehlender oder falsch zugeordneter Symptome nicht als chronische Hepatitis C-Patienten nachgewiesen sind.
- Die prävalent diagnostizierte Population, die sich wiederum zusammensetzt aus:
    - Einem Pool an Patienten, die diagnostiziert, aber noch nicht behandelt worden sind (z. B. aufgrund noch fehlender Dringlichkeit etc.); Pool therapienaiver Patienten (wartet auf Behandlung, hat sich noch nicht dafür entschieden oder Ausschlussgrund trifft zu: ein Ausschlussgrund für die bislang einzig verfügbaren Therapieoptionen Dual- oder Triple-Therapie kann z. B. bei Patienten vorliegen, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen).
    - Einem Pool an Patienten, die gerade in Behandlung sind.
    - Einem Pool an Patienten, der bereits erfolglos vorbehandelt worden ist und der auf eine neue Therapie wartet (Pool vorbehandelter Patienten; wartet auf Re-Therapie oder kommt dafür nicht mehr in Frage). Die Patienten sind entweder mit der Dual- oder auch mit der Triple-Therapie mit den Proteaseinhibitoren Telaprevir oder Boceprevir erfolglos vorbehandelt.

Die prävalent diagnostizierte Population, die auch direkt einer Behandlung zugänglich wäre, wird derzeit auf ca. 100.000 Patienten geschätzt (Cornberg et al., 2011).

Inzidenz der Hepatitis C

Die Ursache des vorübergehenden Anstiegs der Inzidenz 2004 (Tabelle 3-4) ist wahrscheinlich in der Anpassung der Referenzdefinition seit 2003 auf Meldungen mit einem erstmaligen Labornachweis einer HCV-Infektion, unabhängig vom klinischen Bild, zu sehen (Robert Koch-Institut (RKI), 2011). Seit 2005 weist die bundesweite Inzidenz von erstdiagnostizierter Hepatitis C einen abnehmenden Trend auf (Robert Koch-Institut (RKI),

2012a). Dieser Trend setzt sich auch weiter fort: Für das Jahr 2010 wurden insgesamt 5283 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 6,5 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner. Für das Jahr 2011 wurden insgesamt 5027 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 6,2 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-4). Damit lag die ermittelte Inzidenz an Erstdiagnosen niedriger als die des Jahres 2010 (6,5) und auch niedriger als der Median der Jahre 2006 bis 2010 (7,6). Der zeitliche Verlauf wies keine Saisonalität auf.

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

Alter und Geschlecht

Die Inzidenz erstdiagnostizierter Fälle unter Jungen bzw. Männern war mit 7,7 pro 100.000 Einwohner wesentlich höher als unter Mädchen bzw. Frauen (4,4). Im Vergleich zu vorangegangenen Jahren hat sich der Häufigkeitsgipfel bei den Männern in die Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen verschoben. Bei den Frauen liegt ein schwach ausgeprägter Häufigkeitsgipfel wie in den Vorjahren in der Gruppe der 25- bis 29-Jährigen und der 30- bis 39-Jährigen. Die Inzidenz an Erstdiagnosen ist in dieser Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen bei Männern doppelt so hoch wie bei den Frauen, in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen sogar 2,7-fach höher als bei den Frauen (Robert Koch-Institut (RKI), 2013).

Zusammenfassende Einschätzung: Die Inzidenz übermittelter Hepatitis C-Erstdiagnosen ist 2012 weiter gesunken. Ähnlich wie in den Vorjahren lag die Inzidenz bei Männern deutlich höher als bei Frauen, mit jeweils einem Inzidenzgipfel im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter. Injizierende Drogengebraucher stellen einen großen Teil der Hepatitis C-Erstdiagnosen (Robert Koch-Institut (RKI), 2013).

Genotypen

HCV wird in elf Hauptgenotypen (bezeichnet als 1-11) und viele Subtypen (a, b, c usw.) eingestuft. Genotyp 1 bis 3 finden sich weltweit, wobei Genotyp 1a und 1b die häufigsten sind und für ca. 60% der weltweiten HCV-Infektionen verantwortlich sind, v. a. in Nordamerika, Nord-, Süd- und Westeuropa und Japan (World Health Organization, 2014).

Genotyp 1a findet sich hauptsächlich in Nordamerika und Nordeuropa, während Genotyp 1b hauptsächlich in Süd- und Osteuropa und Japan zu finden ist. Genotyp 2 ist nicht so häufig wie Genotyp 1 und tritt öfters in Europa als in Nordamerika auf. In Südostasien ist Genotyp 3 endemisch. Genotyp 4 tritt v. a. im Mittleren Osten, Ägypten und Zentralafrika auf (World Health Organization, 2014), hat sich aber in letzter Zeit aufgrund von Immigration und durch

Drogenkonsum nach Europa und in andere Teile der Welt ausgebreitet. Dieser Genotyp ist für über 90% der HCV-Infektionen in Ägypten verantwortlich, hier bedingt durch kontaminierte Injektionen infolge intravenöser Massenbehandlungen gegen Bilharziose in den 1980er Jahren (Frank et al., 2000). In Frankreich ist die Prävalenz des Genotyps 4 seit 1990 innerhalb eines Jahrzehnts von 4% auf über 11% aller HCV-Infektionen angestiegen. Die Hauptursache hierfür liegt höchstwahrscheinlich in der Immigration begründet. Schätzungen zufolge haben ca. 20% aller weltweit HCV-Infizierten Genotyp 4 (Khattab et al., 2011). Genotyp 5 tritt fast nur in Südafrika auf und Genotyp 6-11 in Asien (World Health Organization, 2014).

Anteil Genotyp 1-Patienten

Innerhalb der Population der prävalenten Patienten ist größtenteils von chronischen Infektionen auszugehen. Der Anteil der Infizierten mit Hepatitis C, Genotyp 1, wird auf einen Wert zwischen ca. 62% und 82% geschätzt (Berg et al., 1997; Palitzsch et al., 1999; Ross et al., 2000; Schröter et al., 2002; Siebert et al., 2003; Hüppe et al., 2008). Als repräsentativste und neueste Untersuchung wird hier die deutschlandweite Studie von Hüppe et al. zu Grunde gelegt, die einen Anteil von 61,7% für HCV-Infektionen, Genotyp 1, berichtet (vgl. Angaben in Tabelle 3-3) (Hüppe et al., 2008). Für den Zeitraum, in dem die Untersuchung durchgeführt wurde, ist eine Abnahme des Anteils an Infektionen mit Genotyp 1 berichtet, die weitgehend auch aus der zeitlichen Abfolge der weiteren in Tabelle 3-3 angeführten Studien ablesbar ist. Aus diesem Grund werden die neuesten verfügbaren Daten von Hüppe et al. hier zugrunde gelegt (Hüppe et al., 2008).

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

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

Der Anteil der Genotyp 1a-Infizierten an der Gesamtpopulation der Genotyp 1-Infizierten in Deutschland wird in verschiedenen Studien in Abhängigkeit von den untersuchten Kohorten mit 20% (Berg et al., 1997), 28% (Schröter et al., 2002) und 36,2% (Ross et al., 2000) angegeben. Zur Berechnung der Anteile an Patienten mit Genotyp 1a-Infektion an der Gesamtpopulation wird hier von einem geschätzten Anteil von 30% ausgegangen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den vergangenen Jahren zeigte sich für die Erstdiagnosen an Infektionen mit HCV aller Genotypen ein uneinheitlicher Verlauf (Robert Koch-Institut (RKI), 2007; Robert Koch-Institut (RKI), 2010; Robert Koch-Institut (RKI), 2011). Ein Rückgang der Erstdiagnosen ist erst seit 2004 zu verzeichnen, so dass sich hieraus für die kommenden fünf Jahre keine eindeutige Aussage zur weiteren Entwicklung ableiten lässt. Die Daten sind Tabelle 3-4 zu entnehmen. Die Zahl der Erstdiagnosen wird danach für die nächsten fünf Jahre bis 2018 mit der Rate von 6,1/100.000 Einwohner im Jahr 2013 fortgeschrieben (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Als Faktor, der zur Beurteilung der Prävalenzentwicklung heranzuziehen ist, ist zum einen die Gruppe der Patienten mit intravenösem Drogenkonsum – als Bevölkerungsgruppe mit dem größten HCV-Durchseuchungsgrad – zu nennen. Hier ist jedoch keine eindeutige Zu- oder Abnahme zu prognostizieren (Hüppe et al., 2008; Cornberg et al., 2011).

Migrationsbewegungen sind ebenfalls als Einflussfaktor der Prävalenzentwicklung zu nennen (Esteban et al., 2008). Durch Einwanderung von Bevölkerungsgruppen aus Ländern mit einer höheren Prävalenzrate wird eine Zunahme der Prävalenz von Hepatitis C zu verzeichnen sein; allerdings nicht zwingend eine Zunahme des Anteils von Genotyp 1-Patienten (Cornberg et al., 2011). So wurde z. B. in einem Bericht über die Prävalenz der HCV in Europa Deutschland als das Land mit der weitaus höchsten Zahl an HCV-Infizierten mit Migrationsstatus berichtet (insgesamt ca. 60.800) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2010). In einer deutschen Studie wird weiterhin berichtet, dass alleine 19,2% aller untersuchten HCV-Patienten aus Russland stammen (Hüppe et al., 2008; Cornberg et al., 2011). Basierend auf dieser Studie wurde ebenso berichtet, dass der Anteil der Infektionen mit HCV, Genotyp 1, rückläufig ist. Ebenfalls wird eine Abnahme des Anteils an Infektionen mit Genotyp 1 bei jüngeren Patienten berichtet (Schröter et al., 2002). Zusammengenommen kann von einer leichten Abnahme der Prävalenz der HCV-Infektionen innerhalb der nächsten fünf Jahre ausgegangen werden, insbesondere für Infektionen mit HCV, Genotyp 1. Da aus diesen Angaben kein eindeutiger Trend für die nächsten Jahre abgeleitet werden kann, wird der zuletzt beobachtete Wert der gemeldeten Erstdiagnosen (2012) fortgeschrieben und auch die Prävalenz als gleichbleibend angenommen.

Tabelle 3-4: Angaben zur Anzahl der Erstdiagnosen (absolut und pro 100.000 Einwohner) der HCV-Infektionen nach Meldedaten des Robert Koch-Instituts für die Jahre 2001-2012 und Prognose für die Jahre 2013-2018

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen	Erstdiagnosen/100.000 Einwohner
2001	8672	10,5
2002	6580	8,2
2003	6923	8,4

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen	Erstdiagnosen/100.000 Einwohner
2004	9032	11,0
2005	8273	10,2
2006	7494	9,1
2007	6864	8,4
2008	6227	7,6
2009	5466	6,6
2010	5283	6,5
2011	5027	6,2
2012	4982	6,1
2013	4982	6,1
2014	4982	6,1
2015	4982	6,1
2016	4982	6,1
2017	4982	6,1
2018	4982	6,1
Quelle: (Robert Koch-Institut (RKI), 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2007; Robert Koch-Institut (RKI), 2009; Robert Koch-Institut (RKI), 2010; Robert Koch-Institut (RKI), 2011; Robert Koch-Institut (RKI), 2012a; Robert Koch-Institut (RKI), 2013)		

Datenstand: 01.04.2014

Anteil Genotyp 4-Patienten

Für die Ermittlung der Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 werden ebenfalls die neuesten verfügbaren Daten von Hüppe et al. zugrunde gelegt. Im Rahmen dieser epidemiologischen Erhebung wurde bei 10.326 untersuchten Patienten und zum Teil deren Partnern nach Gewichtung ein Prozentsatz von ca. 3,2% ermittelt, der mit Genotyp 4 infiziert ist (Hüppe et al., 2008). Bei der Evaluation einer großen multizentrischen Studie in Deutschland zeigte sich, dass von 13.590 Patienten 388 einen Genotyp 4 aufwiesen (2,86%) (Zehnter et al., 2008). Insgesamt wird von einer geschätzten Prävalenz des Genotyps 4 von ca. 3% ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln –

(http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln*	**155.681-430.717 Patienten**** (inklusive nicht-diagnostizierte Patienten)	**135.442-374.724 Patienten****/***** (inklusive nicht-diagnostizierte Patienten)

* Entsprechend der Fachinformation von Simeprevir kann eine Therapie entweder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin erfolgen.

** Schwankungsbreite der Prävalenz: 0,3%-0,83%

*** Legt man 69.704.000 Bürger in Deutschland, die 2012 gesetzlich krankenversichert waren (Bundesministerium für Gesundheit, 2014), und eine Bevölkerungszahl von 80.500.000 Bürgern in Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2014) zugrunde, ergibt sich ein Anteil von 87% an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

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

Berechnung der Zielpopulation

Simeprevir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei erwachsenen Patienten. Gemäß der Fachinformation kann Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin eingesetzt werden.

Zur Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation, die gesetzlich krankenversichert sind, wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die oben angeführten allgemeinen Prävalenz- und Inzidenzzahlen auch für die GKV-Population zutreffend sind. Diese Zahlen werden im Weiteren entsprechend der Indikation für Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin auf Personen mit einer Genotyp 1 und 4-Infektion eingegrenzt. Die Patienten dürfen mit und ohne Zirrhose sein und eine HIV-Koinfektion aufweisen. Für Simeprevir in Kombination mit anderen direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln (Sofosbuvir+/-Ribavirin) wird die Zielpopulation auf Personen mit einer

Genotyp 1 und 4-Infektion eingegrenzt, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen.

Es ist des Weiteren noch zu bestimmen, wie groß in der Bevölkerung der Anteil von (erfolglos) vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten ist. Dazu ist zu ermitteln, wie viele Patienten in den vergangenen Jahren behandelt worden sind, um auf dieser Basis abschätzen zu können, welche Patienten in den Pool an erfolglos vorbehandelten Patienten eingeflossen ist. Parallel wird versucht zu ermitteln, wie groß der Pool an tatsächlich bekannt diagnostizierten Patienten ist.

Genotyp 1

Laut dem Bundesministerium für Gesundheit waren im Jahr 2012 69.704.000 Bürger in Deutschland gesetzlich krankenversichert (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). Bei einer Schwankungsbreite der Prävalenz der chronischen HCV-Infektion von 0,3% bis 0,83% ergeben sich somit 209.112 bis 578.543 GKV-Versicherte mit HCV-Infektion. Davon weisen 61,7%, d. h. etwa 129.022 bis 356.961 GKV-Versicherte eine Infektion mit dem HCV des Genotyps 1 auf. Bei diesen Patienten mit bestehender chronischer HCV-Infektion und Genotyp 1 handelt es sich zum einen um bereits diagnostizierte Fälle (teilweise noch nicht behandelt, teilweise erfolglos vorbehandelt, teilweise gerade in Behandlung, s. o.), auf der anderen Seite aber auch um bisher noch nicht-diagnostizierte Infektionen, die in der Prävalenzberechnung mit enthalten sind (Palitzsch et al., 1999; Thierfelder et al., 2001).

Genotyp 4

Analog dazu weisen von den 209.112 bis 578.543 GKV-Versicherten mit HCV-Infektion 3,2%, d. h. etwa 6692 bis 18.513 GKV-Versicherte eine Infektion mit dem HCV des Genotyps 4 auf. Bei diesen Patienten mit bestehender chronischer HCV-Infektion und Genotyp 4 wird analog zu Genotyp 1 davon ausgegangen, dass es sich zum einen um bereits diagnostizierte Fälle (teilweise noch nicht behandelt, teilweise erfolglos vorbehandelt, teilweise gerade in Behandlung, s. o.), auf der anderen Seite aber auch um bisher noch nicht-diagnostizierte Infektionen handelt, die in der Prävalenzberechnung mit enthalten sind (Palitzsch et al., 1999; Thierfelder et al., 2001).

Hepatozelluläres Karzinom

Die Zahl der Patienten in der Zielpopulation für Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln reduziert sich um die Patienten, die ein HCC aufweisen.

Es entwickelt sich jährlich bei 3,9% der Patienten mit einer Zirrhose eine dekompensierte Zirrhose (Fattovich et al., 1997) und die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (Siebert et al., 2003). Bei weiteren 4% dieser Patienten ist innerhalb eines Jahres die Entwicklung eines HCC aus der Zirrhose anzunehmen (Yoshida et al., 1999; Fattovich et al., 2004; Sangiovanni et al., 2006; Sarrazin et al., 2010). Das HCC ist durch eine allgemein nur kurze Überlebenszeit von Monaten bis wenigen Jahren gekennzeichnet (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 40% (Erhardt et al., 2011; Tumorregister München, 2014). In mehreren Untersuchungen wurde das

Fortschreiten der Zirrhose und deren Weiterentwicklung als linearer Verlauf beschrieben (Poynard et al., 2001; Coverdale et al., 2004). Unter diesen Annahmen kann hieraus eine Prävalenz von HCC bei 0,2% der Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1 angenommen werden. Bei den Patienten mit Genotyp 4 wird von einer prozentual gleichen Entwicklung ausgegangen.

Somit ist innerhalb der gesamten prävalenten Population bei etwa 258-714 Patienten mit Genotyp 1 mit einem HCC zu rechnen, die für eine Behandlung nicht in Frage kommen. Analog hierzu kommen bei Patienten mit Genotyp 4 etwa 13-37 mit einem HCC nicht für eine Therapie mit Simeprevir in Frage. Entsprechend reduziert sich die Zahl der Patienten mit Genotyp 1 auf 128.764-356.247 und bei Genotyp 4 auf 6.678-18.476 Patienten.

Abzüglich der Patienten mit HCC beträgt somit die Größe der **GKV-Zielpopulation dann 135.442-374.724 Patienten** mit Genotyp 1 und 4.

Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen

Gemäß Fachinformation können Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin behandelt werden, wenn eine Behandlung dringend ist. Die Patienten dürfen mit und ohne Zirrhose sein, jedoch keine HIV-Koinfektion aufweisen.

Genaue Angaben zur Epidemiologie von Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, liegen nicht vor. Zur Ermittlung der Anzahl dieser Patienten werden verschiedene Annäherungen verwendet. Für die Anzahl der Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet bzw. kontraindiziert ist, werden Angaben aus der Fachinformation zu Interferon sowie aus Veröffentlichungen hierzu herangezogen. Für die Anzahl der Patienten, die Interferon nicht vertragen, wird zum einen ermittelt, wie viele Patienten in den Studien zu Simeprevir aus Gründen der Unverträglichkeit die Dual-Therapie im Kontrollarm abgebrochen haben, zum anderen werden ebenfalls entsprechende Daten aus Veröffentlichungen herangezogen.

Eine spezielle Kontraindikation für eine Therapie mit Interferon liegt z. B. bei Patienten vor, die eine schwere Leberfunktionsstörung oder dekompensierte Leberzirrhose aufweisen (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a). Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2-35% der Patienten mit einer HCV-Infektion eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein entsprechender repräsentativer Wert von 16% ermittelt (Thein et al., 2008). Nach den Angaben in einer großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion des Genotyp 1 und bei ca. 4,24% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion des Genotyp 4 zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (Hüppe et al., 2008). Dieser Wert wird auch den Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers zugrunde gelegt. Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose (Fattovich et al., 1997), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (Siebert et al., 2003). Unter diesen

Annahmen kann hieraus eine Prävalenz von Dekompensation bei ca. 1,4% der Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1 und 4 angenommen werden.

Eine weitere Kontraindikation liegt bei Patienten vor, die z. B. eine schwere Zytopenie (Thrombozytopenie, Leukopenie), schwerwiegende/symptomatische kardio-pulmonale Erkrankungen, schwere aktive Autoimmunerkrankungen, unbehandelte schwere psychiatrische Erkrankung oder auch schwere akute und chronische neurologische Erkrankungen aufweisen (Berg et al., 2012). Unter dem Einsatz von Interferon alfa wird sehr häufig eine vorübergehende Reduktion der Thrombozyten und Leukozyten beobachtet. In bestimmten Grenzen ist dies tolerabel. Liegt aber schon zu Beginn einer Therapie eine Thrombozytopenie oder Leukopenie vor, so können sich hieraus relative oder absolute Kontraindikationen für den Einsatz von Interferon alfa ergeben. Zusätzlich weist eine Thrombozytopenie bei vorliegender Leberzirrhose indirekt auf das Vorliegen einer portalen Hypertension hin. Sie indiziert ein fortgeschrittenes Stadium der Leberzirrhose und kann, wie bereits beschrieben, ebenfalls den Einsatz von Interferon unmöglich machen.

Die Größe dieser Population ist schwer zu quantifizieren. Eine aktuelle amerikanische Arbeit von Talal et al. (2013), bei der 45.690 Patienten mit HCV-Infektion ausgewertet wurden, kommt zum dem Ergebnis, dass 17% eine Kontraindikation gegenüber Interferon haben (Talal et al., 2013). Wenn man Ausschlussgründe wie z. B. eine Schwangerschaft, die in dieser Publikation erhoben wurden, nicht berücksichtigt, verbleiben bei ca. 10% der Patienten Kontraindikationen für eine Therapie mit Interferon. Die weiter in dieser Publikation erhobenen Ausschlussgründe beziehen sich auf die bereits angeführten Kontraindikationen (Zytopenie, schwere psychiatrische Erkrankung usw.). Mangels genauer Erhebungen bzw. präziser Aussagen über die Größe dieser Population für Deutschland wird hier somit insgesamt von einer Schätzung von ca. 10% der der HCV-Infizierten ausgegangen, bei denen Interferon nicht als Therapie geeignet bzw. kontraindiziert ist. Entsprechend liegt insgesamt bei ca. 11,4% der Patienten eine Kontraindikation für Interferon vor.

Neben einer Kontraindikation für den Einsatz von Interferon liegt bei einem weiteren Teil der Patienten in der Zielpopulation eine Interferon-Unverträglichkeit vor, die sich z. B. durch das Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter der Therapie äußern kann. Aus den in Modul 4 berücksichtigten Studien zu Simeprevir ergibt sich, dass 7% der Patienten unter der alleinigen Behandlung mit der Vergleichstherapie Peginterferon alfa und Ribavirin die Therapie aus Gründen der Unverträglichkeit (wegen unerwünschter Ereignisse) vorzeitig beendet haben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Angaben zu den Patienten in den Kontrollgruppen mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter der Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten Studien mit therapienaiven Patienten in Kontrollgruppen. Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Bezeichnung der Studie und Summen	**Anzahl Patienten in Kontrollgruppe**	**Anzahl Patienten in Kontrollgruppe mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**	**Anteil Patienten in Kontrollgruppe mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse**
PILLAR	77	6	7,8%
PROMISE	133	6	4,5%
QUEST1	130	12	9,2%
QUEST2	134	9	6,7%
Summe (gepoolte Ergebnisse, Kontrollgruppe)	474	33	**7%**

Bei der Evaluation einer großen multizentrischen Studie in Deutschland zeigte sich, dass von 2367 Patienten mit Genotyp 1 26,5% die Therapie aufgrund von schlechter Verträglichkeit abbrachen und 20,4% von 120 Patienten mit Genotyp 4 (Zehnter et al., 2008). Insgesamt haben somit von 2487 Patienten 652 (26,2%) die Therapie abgebrochen. In einer anderen Erhebung mit 3414 Patienten hingegen brachen insgesamt nur 141 (4,1%) die Therapie aufgrund von schlechter Verträglichkeit ab (Witthoeft et al., 2010). Singal et al. führten einen systematischen Review mit Meta-Analyse bei mehreren Studien mit Peginterferon alfa und Ribavirin durch. Behandlungsabbrüche aufgrund von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrafen insgesamt 351 von 3145 Patienten (11,2%) (Singal et al., 2011).

Tabelle 3-7: Angaben aus der Literatur zu Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Dual-Therapie

	Gesamtzahl	**Gesamtzahl Patienten mit UE**	**Prozentsatz**
Singal 2011	3145	351	11,2%
Zehnter 2008*	2487	652	26,2%*
Witthoeft 2010	3414	141	4,1%
Summe (gepoolte Ergebnisse)	9046	1144	**12,7%**

* die Ergebnisse aus dieser älteren Studie stellen eine Überschätzung der Population der Patienten, die Interferon nicht vertragen, dar. Seit 2008 sind immer weiter Erfahrungen mit der Interferon-Therapie gewonnen worden und auch das Nebenwirkungsmanagement hat sich deutlich verbessert.

Bezogen auf die Zahlen aus den Studien (Tabelle 3-6: 33 von 474 Patienten) und der Literatur (Tabelle 3-7: 1144 von 9046 Patienten) wird somit insgesamt von einer Interferon-Unverträglichkeit bei ca. 12,4% (1177 von 9520) der Patienten ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Daten bezüglich einer Kontraindikation (ca. 11,4%) und Unverträglichkeit (ca. 12,4%) für eine Therapie mit Interferon wird somit insgesamt von etwa 23% der HCV-Infizierten ausgegangen, bei denen gemäß der Fachinformation zu Simeprevir Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen. Entsprechend beträgt die Zahl der Patienten, die nicht für einen Einsatz von Interferon in Frage kommen und eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 haben, 29.616 bis 81.937 GKV-Versicherte. Bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 beläuft sich die entsprechende Anzahl der Patienten auf 1536 bis 4250 GKV-Versicherte.

Diese Patientenzahl reduziert sich im Weiteren noch um die Patienten, die eine HIV-Koinfektion aufweisen, da eine Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin bei einer HIV-Koinfektion ausgeschlossen ist.

Weltweit beträgt der Anteil der koinfizierten Patienten 7,2%, was sich auf die Koinfektion mit HIV (6,6%) bzw. dem Hepatitis B Virus (HBV; 0,8%) verteilt; vgl. Abbildung 1 (Soriano et al., 2006).

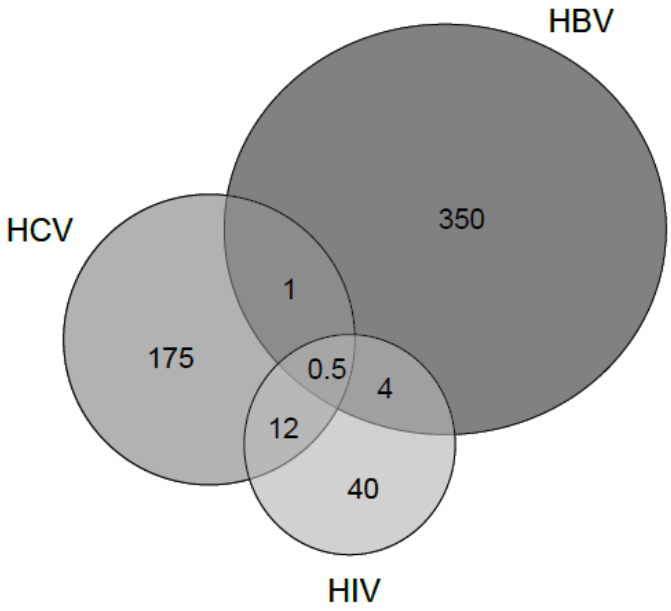

Abbildung 1: Geschätzte weltweite Zahl an Patienten mit HCV-Infektion und Koinfektionen mit HBV und/oder HIV, Angaben in Millionen
Quelle: (Soriano et al., 2006)

Für Deutschland scheint diese Zahl jedoch niedriger bzw. höher zu sein: Eine weitere Schätzung (Hüppe et al., 2008), die hier herangezogen werden kann, berichtet 4,7% mit HIV- und 1,5% mit HBV-koinfizierte Patienten. Die Population der Patienten, bei denen Interferon

nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, beläuft sich abzüglich der 1464-4051 HIV-koinfizierten Patienten auf insgesamt 29.688 bis 82.136 Patienten mit Genotyp 1 und 4.

Gemäß Fachinformation zu Simeprevir sollen Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin behandelt werden, wenn eine Behandlung dringend ist (Janssen-Cilag International NV, 2014). Als Kriterium für einen dringenden Handlungsbedarf kann das Fibrosestadium eines Patienten herangezogen werden. In einer Erhebung von Hüppe et al. (2008) wurde ein mindestens mäßiges Fibrosestadium (F2–F4) bei 35,4% der Patienten (790/2234) dokumentiert (Hüppe et al., 2008). Entsprechend dieser Angabe wird im Weiteren in der Population der Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, von ca. 35% der Patienten ausgegangen, bei denen eine Behandlung dringend ist. Entsprechend belaufen sich die Zahlen auf 9878 bis 27.330 Patienten mit Genotyp 1 und 512 bis 1417Patienten mit Genotyp 4. Somit reduziert sich die Population der Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin behandelt werden können, auf **10.391-28.747 Patienten** Genotyp 1 und 4.

Erfolglos vorbehandelte und nichtvorbehandelte Patienten

Es stellt sich zudem die Frage, wie groß einerseits die Zahl der erfolglos vorbehandelten Patienten ist und wie sich andererseits die nicht-vorbehandelten Patienten auf die Pools der nicht-vorbehandelten diagnostizierten und der nicht-vorbehandelten unbekannten Patienten verteilen.

Zunächst muss dazu bestimmt werden, wie viele Patienten überhaupt bekannt diagnostiziert sind. Dieser Zahl kann man sich über die in der Literatur berichteten Diagnosequoten annähern und diese auf die oben ermittelte Grundgesamtheit der Patienten beziehen. Es wird davon ausgegangen, dass nur ca. 20-30% der Infektionen tatsächlich diagnostiziert sind, da diese bei ca. 70-80% der Infizierten ohne charakteristische klinische Symptomatik verläuft oder andere (z. B. soziale) Gründe bestehen, warum keine Diagnose und damit keine Behandlung erfolgt (Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Robert Koch-Institut (RKI), 2009). In Surveys der European Liver Patients Association (ELPA) kannten sogar bis zu 90% der HBV- oder HCV-Infizierten ihren Infektionsstatus nicht (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Die Mehrheit der Infektionen (ca. 75%) verläuft über viele Jahre oligosymptomatisch oder asymptomatisch (Robert Koch-Institut (RKI), 2011), so dass hier davon ausgegangen wird, dass von den 135.442-374.724 prävalenten GKV-Patienten nur ca. 25% diagnostiziert sind. Dies entspricht nach Berücksichtigung der Patienten aus dem Pool der behandlungsfähigen Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyps 1 und 4, die kein HCC haben, nach dieser Rechnung 33.861-93.681 Patienten. Diese Patienten stellen die Zielpopulation dar, die bekannt diagnostiziert ist und für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in Betracht kommt. Für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin kommen davon analog dazu 2598-7187 Patienten in Betracht.

Prävalenz entsprechend Sekundärdaten von Krankenkassen

Man kann sich dieser Zahl auch von den in der Literatur berichteten absoluten Werten her nähern: Die Zahl der prävalent bekannten Patienten mit chronischer HCV-Infektion wird auf ca. 100.000 geschätzt (Cornberg et al., 2011). Bestätigt wird dies durch eine Kassendatenanalyse von Tomeczkowski et al. (Tomeczkowski et al., 2010a; Tomeczkowski et al., 2010b). Basierend auf einer (für die GKV-Bevölkerung) repräsentativen Stichprobe aus dem Jahre 2008 von 1.193.464 GKV-Versicherten wird festgestellt, dass in diesem Pool 2628 Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis C-Infektion (alle Genotypen) zu finden sind (entspricht 0,22%). Hochgerechnet auf die gesamte GKV-Bevölkerung (69.704.000 Versicherte, (Bundesministerium für Gesundheit, 2013)) sind dies 153.349 Patienten, darunter 105.811 chronische Patienten (Anteil 69% gemäß Tomeczkowski et al. (Tomeczkowski et al., 2010a; Tomeczkowski et al., 2010b)). Letztere stellen den Pool der bekannten prävalenten Patienten dar, d. h. Patienten die diagnostiziert, aber nicht behandelt sind, jedoch regelmäßig wegen dieser Diagnose den Arzt aufsuchen, sowie Patienten, die erfolglos vorbehandelt sind und wegen der Hepatitis C-Diagnose und des Wartens auf eine neue Behandlung regelmäßig den Arzt aufsuchen, und Patienten, die derzeit tatsächlich in Behandlung sind. Nicht erfasst sind hier Patienten aus dem Pool der bekannten naiven Patienten und der bekannten erfolglos vorbehandelten Patienten, die nicht regelmäßig wegen ihrer Hepatitis C in ärztlicher Behandlung sind und damit nicht in der Analyse der Sekundärdaten von Krankenkassen erfasst werden können. Die Zahl von ca. 100.000 oder mehr bekannt prävalenten Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion scheint durch diese Kassendatenanalyse bestätigt. Der Pool der bekannten prävalenten Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion des Genotyps 1 und 4 ist damit mindestens 68.671 Patienten (angenommen 61,7% Anteil Genotyp 1 und 3,2% Anteil Genotyp 4 an den 105.811 Patienten mit chronischer HCV-Infektion: 65.285 bzw. 3.386 Patienten). Berücksichtigt man im Weiteren auch hier die Patienten mit einer Kontraindikation, reduziert sich die Zielpopulation auf **68.534 therapienaive (diagnostizierte) und vorbehandelte Patienten**. Die tatsächliche Zahl liegt wahrscheinlich höher, da nicht alle bekannt diagnostizierten Patienten kontinuierlich einen Arzt wegen dieser Diagnose aufsuchen und somit ist dieser Pool eher unterschätzt. Für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin kommen davon analog dazu, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder **5258 therapienaive (diagnostizierte) und vorbehandelte Patienten** die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist, in Betracht.

Vorbehandelte Patienten

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

Eine Möglichkeit, die Zahl der vorbehandelten Patienten abzuschätzen, bieten die zu Lasten der GKV verbrauchten Defined Daily Dose (DDD) der Standardtherapie wie sie im Arzneiverordnungs-Report berichtet werden. Betrachtet man die in den Arzneiverordnungs-Reports der Jahre 2005 bis 2012 (zu den Jahren 2005-2009 liegen Daten für die Präparate Copegus®, Rebetol®, Pegasys® und PegIntron® vor; zu den Jahren 2010-2012 nur Daten für die Präparate Pegasys® und Copegus®) verzeichneten zu Lasten der GKV abgerechneten DDD an Peginterferon alfa-2a und alfa-2b (Kern, 2006; Nink und Schröder, 2006; Zeller, 2006; Kern, 2007; Nink und Schröder, 2007; Zeller, 2007; Coca et al., 2008; Kern, 2008; Zeller, 2008; Coca und Nink, 2009; Schwabe, 2009; Coca und Nink, 2010; Kern, 2010; Zeller, 2010; Coca und Nink, 2011; Kern, 2011; Schwabe, 2011) und schätzt daraus Patientenzahlen, so ergibt sich folgendes Bild (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-9):

Tabelle 3-8: DDD und geschätzte Patientenzahlen* für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf - 2004-2009

2009		**2008**		**2007**		**2006**		**2005**		**2004**	
DDD	P	DDD	P	DDD	P	DDD	P	DDD	P	DDD	P
Copegus® (Ribavirin)											
1.454.100	*4328*	*1.338.000*	*3982*	*1.138.066*	*3387*	*1.100.000*	*3274*	*1.219.400*	*3629*	*924.100*	*2750*
Rebetol® (Ribavirin)											
577.557	*1719*		*0*	*609.919*	*1815*	*700.000*	*2083*	*797.400*	*2373*	*820.000*	*2440*
Pegasys® (Peginterferon α-2a)											
1.567.400	*4665*	*1.515.700*	*4511*	*1.370.608*	*4079*	*1.500.000*	*4464*	*1.623.000*	*4830*	*1.313.300*	*3909*
PegIntron® (Peginterferon α-2b)											
690.005	*2054*	*720.446*	*2144*	*753.600*	*2243*	*900.000*	*2679*	*1.592.300*	*4739*	*1.576.900*	*4693*
Patienten G1 und G4 – real											
6542		**6479**		**6155**		**6954**		**9315**		**8375**	
Patienten G1 und G4 – max											
8722		**8638**		**8206**		**9272**		**12420**		**11166**	
Patienten G1 und G4 – min											
4361		**4319**		**4103**		**4636**		**6210**		**5583**	

DDD=Defined Daily Dose; P=Patienten; G1=Genotyp 1; G4=Genotyp 4
Quelle: (Kern, 2006; Nink und Schröder, 2006; Zeller, 2006; Kern, 2007; Nink und Schröder, 2007; Zeller, 2007; Coca et al., 2008; Kern, 2008; Zeller, 2008; Coca und Nink, 2009; Schwabe, 2009; Coca und Nink, 2010; Kern, 2010; Zeller, 2010; Coca und Nink, 2011; Kern, 2011; Schwabe, 2011)
* es werden aufgerundete Werte verwendet (ohne Kommastellen)

Tabelle 3-9: DDD und geschätzte Patientenzahlen* für die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin im Zeitverlauf - 2010-2013

2013 (geschätzt)		**2012**		**2011**		**2009**		**Vorb.-Pool** (46% aus 2004-2012, ergänzt um 2013)
DDD	P	DDD	P	DDD	P	DDD	P	
Copegus® (Ribavirin)								
1.338.833	*3985*	*1.516.800*	*4514*	*1.172.200*	*3489*	*1.327.500*	*3951*	
Pegasys® (Peginterferon α-2a)								
1.530.933	*4556*	*1.789.900*	*5327*	*1.349.100*	*4015*	*1.453.800*	*4327*	
Patienten G1 und G4 – real								
4161		**3286**		**2928**		**4212**		**29.114**
Patienten G1 und G4 – max								
5645		**5254**		**4268**		**5616**		**39.484**
Patienten G1 und G4 – min								
2775		**2191**		**1952**		**2808**		**19.410**

DDD= Defined Daily Dose; P=Patienten; Vorb.=vorbehandelt
Quelle: (Schwabe und Paffrath, 2011; Schwabe und Paffrath, 2012; Schwabe und Paffrath, 2013)
* es werden aufgerundete Werte verwendet (ohne Kommastellen)

Basis für die Berechnung für die Jahre 2004-2009 sind die DDD von Pegasys® und PegIntron® (Copegus® und Rebetol® werden nur nachrichtlich mitgeführt), für die Jahre 2010-2012 die DDD von Pegasys® alleine. Daraus wird zunächst errechnet, wie viele Patienten über 48 Wochen mit den angegebenen DDD behandelt werden können. Unter Zugrundelegung eines Anteils von 64,9% von Patienten mit Genotyp 1 und 4 (Hüppe et al., 2008) und verschiedener Therapiedauern werden dann eine maximale Patientenzahl (alle Patienten mit 24 Wochen Therapiedauer), eine minimale Patientenzahl (Genotyp 1 immer 48 Wochen, sonst 24 Wochen) und eine realistische Patientenzahl (Genotyp 1: durchschnittlich ca. 32 Wochen, sonst 24 Wochen) ermittelt.

Seit 2011 sind die Proteaseinhibitoren Telaprevir (19. September 2011) und Boceprevir (18. Juli 2011) in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin für die Therapie der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 verfügbar. In diesem Zeitraum wurden folgende Patientenzahlen aus dem Pool der erfolglos vorbehandelten Patienten re-therapiert:

Tabelle 3-10: Re-Therapie mit Telaprevir und Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

	2011	**2012**	**2013**
Telaprevir	444* 82% davon: 364 1,5-fach: 546	1.063* 82% davon: 872 1,5-fach: 1.308	116* 82% davon: 95 1,5-fach: 143
Boceprevir	421* 69% davon: 290 1,5-fach: 435 2-fach: 580	571* 69% davon: 394 1,5-fach: 591 2-fach:788	126* 69% davon: 87 1,5-fach: 131 2-fach: 174
Gesamt	max: 944 min: 654 real: 981	max: 1.660 min: 1.266 real:1.899	max: 269 min: 182 real:274
* Quelle: IMS LRx			

Der Pool der erfolglos vorbehandelten Patienten, die für eine Re-Therapie mit Simeprevir in Frage kommen, muss um die Anzahl der Patienten reduziert werden, die erfolgreich mit Telaprevir oder Boceprevir behandelt wurden oder die ein virologisches Therapieversagen unter diesen Proteaseinhibitoren erlitten. Da das in vitro Resistenzprofil von Simeprevir gegenüber Boceprevir oder Telaprevir überwiegend komplementär ist, stellt der Einsatz von Simeprevir nach virologischem Therapieversagen auf Telaprevir oder Boceprevir keine Option dar (Lenz et al., 2010). Unter einer Re-Therapie mit Telaprevir muss mit einem virologischen Therapieversagen bei ca. 18% der Patienten gerechnet werden (Zeuzem et al., 2011), unter Boceprevir bei ca. 5% (Bacon et al., 2011). In Hinblick auf die Patienten, die erfolgreich re-therapiert wurden, werden die SVR-Raten beider Proteaseinhibitoren zu Grunde gelegt. Unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen zu den SVR-Raten bei vorbehandelten Patienten und der Expertenempfehlung wird von ca. 64% erfolgreich re-therapierten Patienten ausgegangen (Sarrazin et al., 2012; Janssen-Cilag International NV, 2013; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014).

Relapser und Non-Responder, die mit Boceprevir re-therapiert werden, müssen immer 48 Wochen behandelt werden. Für Relapser kann bei der Re-Therapie mit Telaprevir je nach Ansprechen der Therapie die Behandlungsdauer auf 24 Wochen verkürzt werden, ansonsten werden Relapser und Non-Responder 48 Wochen behandelt.

Entsprechend werden bei Telaprevir von der maximalen Patientenzahl (alle Patienten mit 24 Wochen Therapiedauer) und von der minimalen Patientenzahl (immer 48 Wochen) die einfache Zahl und von der realistischen Patientenzahl (durchschnittlich ca. 32 Wochen) die 1,5-fache Zahl der re-therapierten Patienten abgezogen. Bei Boceprevir werden von der maximalen Patientenzahl (alle Patienten mit 24 Wochen Therapiedauer) die 2-fache Zahl, von der minimalen Patientenzahl (immer 48 Wochen) die einfache Zahl und von der realistischen

Patientenzahl (durchschnittlich ca. 32 Wochen) die 1,5-fache Zahl der re-therapierten Patienten abgezogen.

Die täglichen Verbräuche für die Wirkstoffe wurden für einen 70 kg schweren Patienten unter Annahme der im GKV-Arzneimittelindex (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014) angegebenen DDD und den Dosierungsempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen der Fertigpräparate Pegasys® (Roche Pharma AG, 2013), PegIntron® (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013a) und Copegus® (Roche Pharma AG, 2012) bzw. Rebetol® (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013b) berechnet. Demnach wird für Peginterferon alfa-2a eine Dosierung von 180 µg/Woche, entsprechend 1 DDD (180/26/7=0,99; im Weiteren gerundet auf 1) angenommen. Für Peginterferon alfa-2b beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten 105 µg/Woche (1,5 µg/kg/Woche), entsprechend 1 DDD (105/15/7=1). Somit kann für den Verbrauch der Peginterferone alfa verallgemeinernd ein Verbrauch von 1 DDD angenommen werden. Für Ribavirin beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 1000 mg für die Kombination mit einem der beiden Peginterferone alfa, entsprechend 1 DDD. Patienten mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 sollten 800 mg täglich anwenden (Roche Pharma AG, 2012). Aufgrund des prozentual geringen Anteils der Patienten mit Genotyp 4 (3,2%) werden zur Vereinfachung die gleiche Dosierung und die gleiche jeweilige Therapiedauer wie für eine Infektion mit Genotyp 1 angenommen.

Unterstellt man unter Inbetrachtziehung einer Re-Therapie eine Versagensquote von 46% des Therapiestandards und ergänzt noch erfolglos vorbehandelte Patienten aus dem Jahr 2013 (geschätzte Annahme: Mittelwert der Jahre 2010-2012, noch keine erfolgte Re-Therapie - Ausnahme eine Re-Therapie mit der Triple-Therapie, für die Zahlen zur Verfügung stehen), ergibt sich ein Pool von erfolglos vorbehandelten Patienten zwischen 19.410 und 39.484 Patienten. Im Mittel wird von 29.114 Patienten ausgegangen. Die Anzahl der Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, wird in dieser Population unter der angenommenen Höchstgrenze von 23% liegen, da davon ausgegangen wird, dass bisher höchstens Patienten mit Peginterferon behandelt wurden, die es nicht vertragen, aber keine, für die es nicht geeignet ist. Entsprechend beträgt der Anteil der Patienten, die Interferon nicht vertragen, an dem Pool der erfolglos vorbehandelten Patienten 13,8% und beläuft sich somit auf 1406 Patienten, bei denen eine Behandlung dringend ist.

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

Die Population therapienaiver (diagnostizierter/nicht-diagnostizierter) Patienten umfasst entsprechend 106.328-345.610 Patienten für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Zielpopulation von 135.442-374.724 Patienten abzüglich 29.114 vorbehandelter Patienten). Für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin kommen in dieser Population therapienaiver

(diagnostizierter/nicht diagnostizierter) Patienten entsprechend 8984-27.341 Patienten in Betracht.

Die Anzahl von 39.420 therapienaiven diagnostizierten Patienten berechnet sich aus der prävalent diagnostizierten Population (vorbehandelt und therapienaiv diagnostiziert) von 68.534 Patienten abzüglich der 29.114 vorbehandelten Patienten. Somit verbleiben 66.908-306.190 therapienaive nicht-diagnostizierte Patienten für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (106.328-345.610 therapienaive diagnostizierte/nicht-diagnostizierte Patienten abzüglich 39.420 therapienaiver diagnostizierter Patienten). Für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin kommen in dieser Population therapienaiver nicht-diagnostizierter Patienten entsprechend 5133-23.490 Patienten in Betracht.

Für die Gruppe der neu diagnostizierten Patienten mit Behandlungsbedarf wurden mangels genauerer Angaben zur Inzidenz die aktuellen Meldezahlen neu diagnostizierter Fälle des RKI herangezogen, um die Inzidenz der Infektionen mit dem HCV-Genotyp 1 und 4 zu bestimmen. Aus diesen Meldezahlen gehen 4982 Fälle im Jahr 2012 hervor (Tabelle 3-4). Es wurde angenommen, dass der Anteil von Infektionen mit dem Genotyp 1 und 4 der Prävalenzrate innerhalb der durchseuchten Population entspricht (64,9%). Dies würde 3233 Patienten in der zu betrachtenden Population der erwachsenen deutschen GKV-Bevölkerung im Jahr 2012 entsprechen. Diese Patienten sind in jedem Fall als therapienaiv zu betrachten. Abzüglich der Patienten, die nicht in der Zulassung von Simeprevir vorgesehen sind, ist insgesamt von 3227 inzidenten diagnostizierten Fällen innerhalb der Gruppe der insgesamt prävalenten Patienten auszugehen, für die eine Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a oder 2b und Ribavirin in Frage kommt. Für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin ist analog von 248 inzidenten diagnostizierten Fällen innerhalb der Gruppe der insgesamt prävalenten Patienten auszugehen.

Eine genaue Schätzung und weitere Eingrenzung der Patientenzahl mit Behandlungsbedarf ist nicht möglich, da sich nicht für alle prävalenten Patienten eine zwingende Behandlungsindikation ergibt. Daher wird in Tabelle 3-5 von der Gesamtheit der prävalenten Patienten in der Zielpopulation abzüglich derer, die für eine (erneute) Behandlung aus oben genannten Gründen nicht in Frage kommen, ausgegangen.

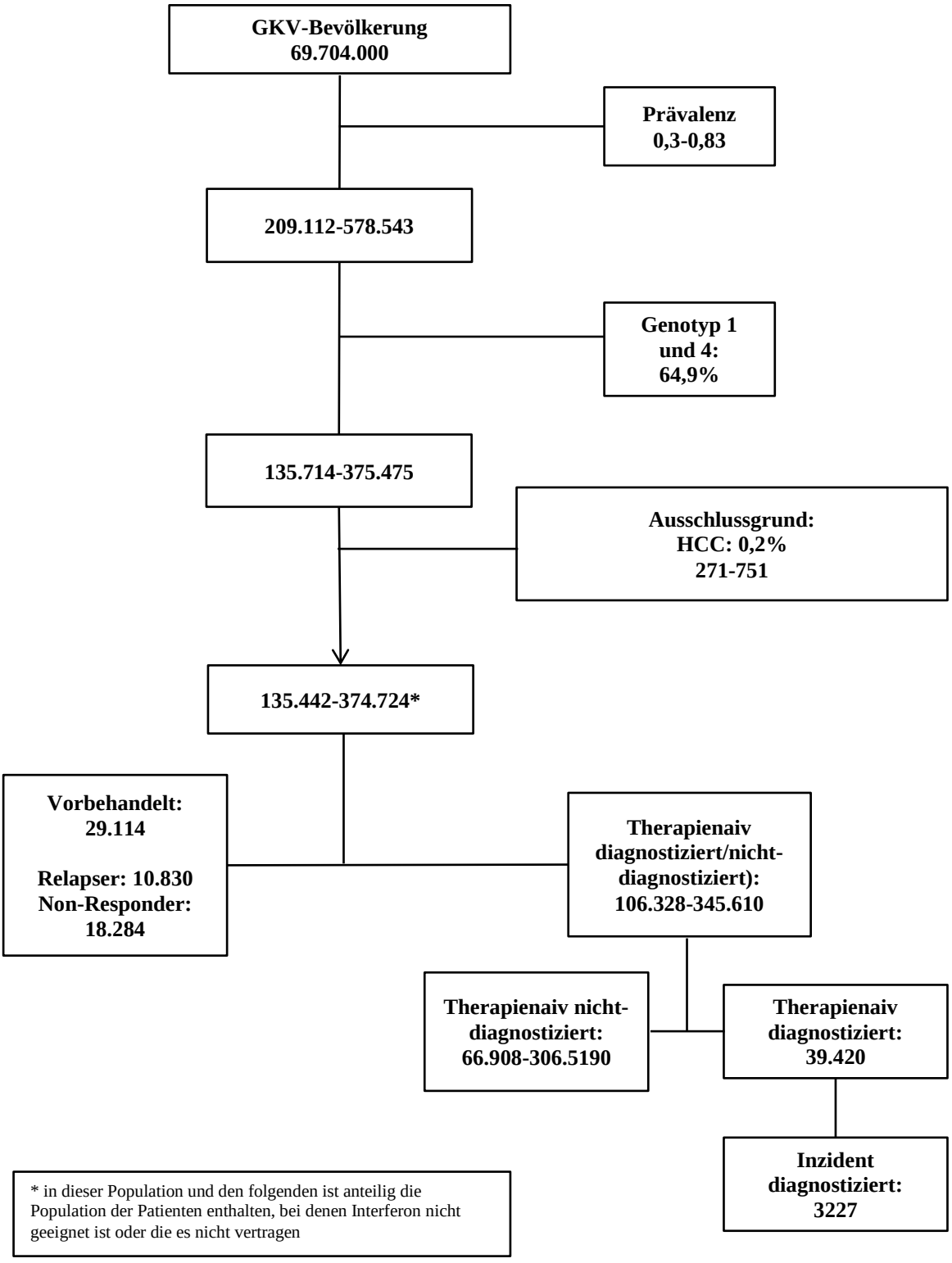

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Anzahl der Patienten mit chronischer HCV-Infektion des Genotyp 1 und 4 für eine Therapie mit Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV (inklusive nicht-diagnostizierte)**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion Genotyp 1	**erheblich** **beträchtlich**	**Genotyp 1**: 101.086-328.569 • ohne Q80K: 95.020-308.855 ohne HIV-Koinfektion: **90.554-294.338** • mit Q80K: 6065-19.714 ohne HIV-Koinfektion: **5780-18.788**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie (Relapser)	**erheblich** **gering**	**Genotyp 1**: 10.296 • ohne Q80K: 9679 ohne HIV-Koinfektion: **9224** • mit Q80K: 618 ohne HIV-Koinfektion: **589**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie (Non-Responder: partielle und Null-Responder)*	**erheblich**	**Genotyp 1**: 17.382 • ohne HIV-Koinfektion: **16.565**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	**nicht quantifizierbar**	**6052-16.744** therapienaiv: 4751-15.443 therapieerfahren: 1301
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	**nicht quantifizierbar**	**6364-17.608** therapienaiv: 4996-16.240 therapieerfahren: 1368
* Verhältnis partielle Responder und Null-Responder: geschätzt 1:1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der therapienaiven sowie der erfolglos vorbehandelten Patienten ergibt sich aus den Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl erfolglos vorbehandelter Patienten, die für eine erneute Therapie in Frage kommen (Abschnitt 3.2.3, Abbildung 2).

Die Anzahl von Patienten, die für die Untergruppen der erfolglos vorbehandelten Patienten zu erwarten sind, ergibt sich aus den Kontrollarmen der RCT (Peginterferon alfa und Ribavirin) mit therapienaiven Patienten, die in Modul 4 berücksichtigt wurden: Sie entsprechen den Anteilen der Patienten mit Relapse (15%) oder Non-Response (25,2%), wobei letztere aus den Angaben in den Studien zu Therapieabbrüchen wegen der virologischen Stoppregeln ermittelt wurden (Tabelle 3-12). Diese Anteile stimmen mit den in der Literatur angegebenen Werten von durchschnittlich ca. 18% Relapsern und ca. 27% Non-Respondern überein (Liu et al., 2008; Mangia et al., 2008; Yu et al., 2008; Berg et al., 2009; Manesis et al., 2009; Hartwell et al., 2011). Die in Tabelle 3-11 genannten Anzahlen der vorbehandelten Patienten berechnen sich nach dem Verhältnis der Patientengruppen der vorherigen Relapser und der vorherigen Non-Responder zueinander als Gesamtheit der vorbehandelten Patienten; demnach bestehen diese zu 37,2% aus vorherigen Relapsern (51 von 137 Patienten) und zu 62,8% aus vorherigen Non-Respondern (86 von 137 Patienten). Entsprechend dazu verteilt sich der Pool der vorbehandelten Patienten in Abbildung 2 auf 10.830 Relapser und 18.284 Non-Responder.

Tabelle 3-12: Anzahl und Anteil der therapienaiven Patienten mit Relapse und Non-Response unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in den in Modul 4 berücksichtigten RCT, Angaben je Studie und gepoolte Ergebnisse

Bezeichnung der Studie	**Anzahl Patienten in Kontroll-gruppe (zVT)***	**Anzahl Patienten in Kontroll-gruppe (zVT) mit Relapse**	**Anteil (%) Patienten in Kontroll-gruppe (zVT) mit Relapse**	**Anzahl Patienten in Kontroll-gruppe (zVT) mit Non-Response**	**Anteil (%) Patienten in Kontroll-gruppe (zVT) mit Non-Response**
TMC435-TiDP16-C205 PILLAR	77	11	14,3%	11	14,3%
TMC435-TiDP16-C208 QUEST-1	130	19	14,6%	36	27,7%
TMC435-TiDP16-C216 QUEST-2	134	21	15,7%	39	29,1%
Summe (gepoolte Ergebnisse)	**341**	**51**	**15%**	**86**	**25,2%**
* ITT-Population					

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

Zur Berechnung der Populationen der vorbehandelten Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist, wurde bei den vorbehandelten Patienten ein prozentualer Anteil von 13,8% angenommen. Entsprechend dazu verteilt sich der Pool der 2009 vorbehandelten Patienten auf 747 Relapser und 1262 Non-Responder.

Patienten mit Q80K-Polymorphismus

Die SVR-Raten von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin sind bei Patienten mit Genotyp 1a bei Vorliegen eines NS3-Q80K-Polymorphismus im Vergleich zu Patienten, die diese Mutation nicht aufweisen, reduziert. Da der Q80K-Polymorphismus erst im Studienprogramm zu Simeprevir entdeckt wurde, ist die Prävalenz des Polymorphismus noch nicht genau bekannt. Jedoch kann aufgrund verschiedener Publikationen eine Einschätzung gegeben werden: In einer gepoolten Analyse von HCV NS3-4A Sequenzen in Phase-I- und -II-Studien wurde ein Anteil von 23% (99/437) an Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit Genotyp 1a-Infektion ermittelt. Ausgewertet wurden die Sequenzen von insgesamt 980 therapienaiven Patienten aus den USA, Europa, Canada, Südamerika und

Australien (Berger et al., 2014). Während der Polymorphismus in den USA sehr verbreitet ist (zwischen 38 und 53% (Bae et al., 2010; Bartels et al., 2013; Kirst et al., 2013), liegt die Prävalenz in Europa deutlich darunter. So zeigte sich in den Studien zu Simeprevir (TMC435-TiDP16-C208, TMC435-TiDP16-C216, TMC435HPC3007, TMC435-TiDP16-C206; n=2007) zu Beginn der Studien eine Prävalenz des Q80K-Polymorphismus bei 14% der Patienten (Janssen-Cilag International NV, 2014). Eine Sequenzen-Suche in einer HCV-Gensequenzen Datenbank im Oktober 2013 führte zu einer Gesamtprävalenz des Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit Genotyp 1 in Europa von 7,5%, bei Patienten mit Genotyp 1a von 18,2% (Janssen Pharmaceutical Co., 2013). Der Vergleich über mehrere Publikationen hinweg zeigt für verschiedene europäische Länder eine variierende Prävalenz zwischen 8% und 44% bei Patienten mit Genotyp 1a (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13 Angaben zum Anteil am Q80K-Polymorphismus unter Genotyp 1a-Infizierten in verschiedenen Studien

Referenz	**Herkunft der Sequenzen**	**Anteil Q80K an Genotyp 1a**
(Le Pogam et al., 2012)	keine Angabe	8%
(Kirst et al., 2013)	USA	40%
(Paolucci et al., 2012)	Italien	29%
(Trevino et al., 2011)	Spanien	8 von 43 (18,6%)
(Poveda et al., 2012)	Quelle: Los Alamos HCV database	44%
(Vicenti et al., 2012)	Italien	12% (bei HIV-Koinfizierten) 29,4% (bei HIV-Negativen)
(Berger et al., 2014)	international	23%
(Forns et al., 2014)	international	30,3%
(Jacobson et al., 2013)	international	16,8% (von Genotyp 1)
(Lenz et al., 2013b)	international	29,5%
(Choe et al., 2013)	USA	32,3%
(Lenz et al., 2013a)	Europa	19,4%
*Keine Angabe, ob Genotyp 1a oder 1b		

Eine Subanalyse der Patienten der europäischen Patienten in Phase-II- und –III-Studien zu Simeprevir ergab für den Q80K-Polymorphismus eine Prävalenz von 19,4% unter den Patienten mit Genotyp 1a (Lenz et al., 2013a). Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass in Deutschland ca. 20% der Genotyp 1a-Infizierten den Q80K-Polymorphismus aufweisen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen

werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Für Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf wurde die aktuelle und für Deutschland gültige evidenzbasierte S3-Therapieleitlinie für Hepatitis C und die darin angeführten Referenzen herangezogen.

Angaben zur Epidemiologie der Infektion mit HCV wurden hauptsächlich im Internetauftritt des Robert Koch-Instituts (www.rki.de/) durch Recherche nach den Schlagworten „Hepatitis C“ gefunden. Zusätzlich wurde dort nach weiteren verfügbaren Inhalten zu diesem Thema gezielt gesucht.

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

Die Datengrundlage für die Mitgliederzahlen der GKV-Versicherten ist das Informationssystem des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bmg.bund.de/).

Für die Ermittlung der Anteile der Patienten mit Therapieabbruch unter der Kombinationsbehandlung mit Simeprevir bzw. der Vergleichstherapie wurden die für Modul 4 berücksichtigten Studienberichte der RCT herangezogen. Die Identifizierung erfolgte über die Studien des pharmazeutischen Unternehmers unter Anwendung der in Modul 4 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Bei der Studienregistersuche und der bibliographischen Literaturrecherche nach Studien mit Simeprevir sind keine zusätzlichen Studien identifiziert worden.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

[1] Aghemo, A. & De Francesco, R. 2013. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology,* 58(1)**,** 428-438.

[2] Aleman, S., Rahbin, N., Weiland, O., et al. 2013. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis,* 57(2)**,** 230-6.

[3] Alter, M. J. 2006. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol,* 44(1 Suppl)**,** S6-9.

[4] Arora, S., O'Brien, C., Zeuzem, S., et al. 2006. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon α-2a (40 kDa) plus ribavirin: Impact on health-related quality of life. *Journal of Gastroenterology and Hepatology,* 21(2)**,** 406-412.

[5] Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., et al. 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 9(6)**,** 509-516 e1.

[6] Bacon, B. R., Gordon, S. C., Lawitz, E., et al. 2011. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med,* 364(13)**,** 1207-17.

[7] Bae, A., Sun, S., Qi, X., et al. 2010. Susceptibility of Treatment-Naive Hepatitis C Virus (HCV) Clinical Isolates to HCV Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother,* 54(2)**,** 5288-5297.

[8] Bartels, D. J., Sullivan, J. C., Zahng, E. Z., et al. 2013. Hepatitis C Virus Variants with Decreased Sensitivity to Direct-Acting Antivirals (DAAs) Were Rarely Observed in DAA-Naive Patients prior to Treatment (published ahead of print). *J Virol,* 87(3)**,** 1544-1553.

[9] Batts, K. P. & Ludwig, J. 1995. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol,* 19(12)**,** 1409-17.

[10] Bayliss, M. S., Gandek, B., Bungay, K. M., et al. 1998. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res,* 7(1)**,** 39-55.

[11] Bedossa, P. & Poynard, T. 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology,* 24(2)**,** 289-93.

[12] Berg, T., Hopf, U., Stark, K., et al. 1997. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol,* 26(3)**,** 484-91.

[13] Berg, T., Weich, V., Teuber, G., et al. 2009. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. *Hepatology,* 50(2)**,** 369-77.

[14] Berg, T., Mauss, S., Hüppe, D., et al. 2012. Empfehlungen des bng zur Therapie der chronischen Hepatitis C. Update 2012. Verfügbar: http://www.bng-gastro.de/tl_files/pdf/HepCUpdate2012.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].

[15] Berger, K. L., Triki, I., Cartier, M., et al. 2014. Baseline hepatitis C virus (HCV) NS3 polymorphisms and their impact on treatment response in clinical studies of the HCV NS3 protease inhibitor faldaprevir. *Antimicrob Agents Chemother,* 58(2)**,** 698-705.

[16] Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., et al. 2002. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol,* 22(1)**,** 86-90.

[17] Braks, R. E., Ganne-Carrie, N., Fontaine, H., et al. 2007. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol,* 13(42)**,** 5648-53.

[18] Bundesministerium für Gesundheit 2013. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Juli 2013 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 6. August 2013.

[19] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. KF12 Bund. Stand: Januar 2014. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Januar_2014.pdf [Aufgerufen am 17.03.2014].

[20] Butt, G. 2008. Stigma in the context of hepatitis C: concept analysis. *J Adv Nurs,* 62(6)**,** 712-24.

[21] Cacoub, P., Bourliere, M., Lubbe, J., et al. 2012. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol,* 56(2)**,** 455-63.

[22] Chapman, J., Oser, M., Hockemeyer, J., et al. 2011. Changes in depressive symptoms and impact on treatment course among hepatitis C patients undergoing interferon-alpha and ribavirin therapy: a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol,* 106(12)**,** 2123-32.

[23] Chen, J., Florian, J., Carter, W., et al. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology,* 144(7)**,** 1450-1455 e2.

[24] Choe, S. S., Volpe, J. M., Reeves, J. D., et al. 2013. Cross-sectional Assessment of 1500 Clinical Samples Submitted for HCV NS3/4A Protease Inhibitor Drug Resistance Testing in the US (abstract 1500).

[25] Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., et al. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science,* 244(4902)**,** 359-62.

[26] Clark, C. H., Mahoney, J. S., Clark, D. J., et al. 2002. Screening for depression in a hepatitis C population: the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). *J Adv Nurs,* 40(3)**,** 361-369.

[27] Clark, V. C., Peter, J. A. & Nelson, D. R. 2013. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Int,* 33 Suppl 180-4.

[28] Coca, V., Nink, K. & Schröder, H. 2008. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2007, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[29] Coca, V. & Nink, K. 2009. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2008, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[30] Coca, V. & Nink, K. 2010. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2009, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[31] Coca, V. & Nink, K. 2011. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2010, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[32] Cornberg, M., Razavi, H. A., Alberti, A., et al. 2011. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int,* 31 Suppl 230-60.
[33] Coverdale, S. A., Khan, M. H., Byth, K., et al. 2004. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol,* 99(4)**,** 636-44.
[34] Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., et al. 1994. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology,* 19(6)**,** 1513-1520.
[35] Desmond, C. P., Roberts, S. K., Dudley, F., et al. 2006. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat,* 13(5)**,** 311-5.
[36] DHHS. 2014. United States Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents (updated 1-May-2014). Verfügbar: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf [Aufgerufen am 08.05.2014].
[37] Donato, F., Tagger, A., Gelatti, U., et al. 2002. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol,* 155(4)**,** 323-31.
[38] Dusheiko, G. 1997. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology,* 26(3 Suppl 1)**,** 112S-121S.
[39] Erhardt, A., Zhu, E., Blondin, D., et al. 2011. [Increasing number and improved survival of patients with hepatocellular carcinoma from 1988 to 2007: data of a German university clinic]. *Z Gastroenterol,* 49(6)**,** 720-7.
[40] Esteban, J. I., Sauleda, S. & Quer, J. 2008. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol,* 48(1)**,** 148-62.
[41] European Association for the Study of the Liver 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol,* 55245–264.
[42] European Centre for Disease Prevention and Control. 2010. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Verfügbar: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20_EU_neighbourhood.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
[43] European Medicines Agency. 2011. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
[44] Evon, D. M., Ramcharran, D., Belle, S. H., et al. 2009. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study. *Am J Gastroenterol,* 104(12)**,** 2949-58.
[45] Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., et al. 1997. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology,* 112(2)**,** 463-72.

[46] Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., et al. 2004. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology,* 127(5 Suppl 1)**,** S35-50.
[47] Fontana, R. J., Hussain, K. B., Schwartz, S. M., et al. 2002. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol,* 36(3)**,** 401-407.
[48] Forns, X., Lawitz, E., Zeuzem, S., et al. 2014. Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology*.
[49] Frank, C., Mohamed, M. K., Strickland, G. T., et al. 2000. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet,* 355(9207)**,** 887-91.
[50] Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., et al. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature,* 461(7262)**,** 399-401.
[51] George, S. L., Bacon, B. R., Brunt, E. M., et al. 2009. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology,* 49(3)**,** 729-38.
[52] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2013a. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/. Zuletzt geändert am: 25.07.2013.
[53] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2013b. Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder,Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/. Zuletzt geändert am: 25.07.2013.
[54] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014a. Meldepflichtige Krankheiten absolut und je 100.000 Einwohner. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht (Geschlecht: Männlich) [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/. Zuletzt geändert am: 05.05.2014.
[55] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014b. Meldepflichtige Krankheiten absolut und je 100.000 Einwohner. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht (Geschlecht: weiblich) [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/. Zuletzt geändert am: 05.05.2014.
[56] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2014c. Meldepflichtige Krankheiten absolut und je 100.000 Einwohner. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht [Online]. Adresse: http://www.gbe-bund.de/. Zuletzt geändert am: 05.05.2014.
[57] Ghany, M. G., Strader, D. B., Thomas, D. L., et al. 2009. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology,* 49(4)**,** 1335-74.
[58] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf?action [Aufgerufen am 07.05.2014].
[59] Graham, C. S., Baden, L. R., Yu, E., et al. 2001. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis,* 33(4)**,** 562-9.
[60] Hartwell, D., Jones, J., Baxter, L., et al. 2011. Peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in

HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess,* 15(17)**,** i-xii, 1-210.

[61] Hoofnagle, J. H. 1997. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology,* 26(3 Suppl 1)**,** 15S-20S.

[62] Hüppe, D., Zehnter, E., Mauss, S., et al. 2008. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol,* 46(1)**,** 34-44.

[63] Iacobellis, A., Perri, F., Valvano, M. R., et al. 2011. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 9(3)**,** 249-53.

[64] Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., et al. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol,* 22(6)**,** 696-699.

[65] Jacobson, I. M., Dore, G. J., Foster, G. R., et al. 2013. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype 1 infection in treatment-naïve patients: efficacy in difficult-to-treat patient sub-populations in the QUEST 1 and 2 phase III trials (abstract 1122).

[66] Janssen-Cilag GmbH. 2010. Wegweiser Hepatitis C – Einblicke in die Versorgungssituation – Kurzfassung. Verfügbar: www.janssen-deutschland.de/customdownload/file/fid/415 [Aufgerufen am 05.03.2014].

[67] Janssen-Cilag International NV. 2013. Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand der Information: Dezember. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[68] Janssen-Cilag International NV 2014. Fachinformation Olysio® 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.

[69] Janssen Pharmaceutical Co. 2013. Janssen Backup Presentation for the October 24, 2013 Meeting of the Antiviral Drugs Advisory Committee. Verfügbar: http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/ucm375111.htm [Aufgerufen am 07.05.2014].

[70] Juday, T., Gupta, S., Grimm, K., et al. 2011. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials,* 12(2)**,** 71-8.

[71] Kallman, J., O'Neil, M. M., Larive, B., et al. 2007. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci,* 52(10)**,** 2531-9.

[72] Kamal, S. M. & Nasser, I. A. 2008. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology,* 47(4)**,** 1371-83.

[73] Kamat, S. A., Bullano, M. F., Chang, C. L., et al. 2011. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin,* 27(5)**,** 961-8.

[74] Kern, W. V. 2006. Antibiotika und Chemotherapeutika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2005, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[75] Kern, W. V. 2007. Antibiotika und Chemotherapeutika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2006, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[76] Kern, W. V. 2008. Antibiotika und Chemotherapeutika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2007, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[77] Kern, W. V. 2010. Antibiotika und Chemotherapeutika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2009, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[78] Kern, W. V. 2011. Antibiotika und Chemotherapeutika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2010, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[79] Khattab, M. A., Ferenci, P., Hadziyannis, S. J., et al. 2011. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol,* 54(6)**,** 1250-62.
[80] Kirst, M. E., Li, E. C., Wang, C. X., et al. 2013. Deep sequencing analysis of HCV NS3 resistance-associated variants and mutation linkage in liver transplant recipients. *PLoS One,* 8(7)**,** e69698.
[81] Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., et al. 1981. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology,* 1(5)**,** 431-435.
[82] Koh, C., Heller, T., Haynes-Williams, V., et al. 2013. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther,* 37(9)**,** 887-94.
[83] Kraus, M. R., Schafer, A., Csef, H., et al. 2000. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics,* 41(5)**,** 377-84.
[84] Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., et al. 1989. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol,* 46(10)**,** 1121-1123.
[85] Lauer, G. M. & Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med,* 345(1)**,** 41-52.
[86] Le Pogam, S., Yan, J. M., Chhabra, M., et al. 2012. Characterization of hepatitis C virus (HCV) quasispecies dynamics upon short-term dual therapy with the HCV NS5B nucleoside polymerase inhibitor mericitabine and the NS3/4 protease inhibitor danoprevir. *Antimicrob Agents Chemother,* 56(11)**,** 5494-502.
[87] Lee, M. H., Yang, H. I., Lu, S. N., et al. 2012. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis,* 206(4)**,** 469-77.
[88] Lenz, O., Verbinnen, T., Lin, T. I., et al. 2010. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435. *Antimicrob Agents Chemother,* 54(5)**,** 1878-87.
[89] Lenz, O., Fevery, B., Verbinnen, T., et al. 2013a. Resistance Analyses of HCV Isolates from Patients Treated with Simeprevir in Phase IIB/III Studies Slideset. Verfügbar: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_48.htm [Aufgerufen am 12.05.2014].
[90] Lenz, O., Fevery, B., Verbinnen, T., et al. 2013b. Resistance analyses of HCV isolates from patients treated with simeprevir in Phase IIB/III studies (abstract 1101).
[91] Lettmeier, B., Muhlberger, N., Schwarzer, R., et al. 2008. Market uptake of new antiviral drugs for the treatment of hepatitis C. *J Hepatol,* 49(4)**,** 528-36.
[92] Liu, C. H., Liu, C. J., Lin, C. L., et al. 2008. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naive Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis,* 47(10)**,** 1260-9.
[93] Lo Re, V., 3rd, Amorosa, V. K., Localio, A. R., et al. 2009. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis,* 48(2)**,** 186-93.

[94] Maasoumy, B. & Wedemeyer, H. 2012. Interferon-freie Therapien der Hepatitis C: Wie ist der aktuelle Stand? *HepNet Journal,* 2. Ausgabe, 6. Jahrgang (Dezember).
[95] Manesis, E. K., Papatheodoridis, G. V., Touloumi, G., et al. 2009. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther,* 29(10)**,** 1121-30.
[96] Mangia, A., Minerva, N., Bacca, D., et al. 2008. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology,* 47(1)**,** 43-50.
[97] Manns, M. P., Wedemeyer, H. & Cornberg, M. 2006. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut,* 55(9)**,** 1350-9.
[98] Marcellin, P., Martinot, M. & Erlinger, S. 1997. Early negative tests for serum HCV RNA as a predictor of sustained response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol,* 9(3)**,** 237-8.
[99] Marcellin, P., Asselah, T. & Boyer, N. 2002. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology,* 36(5 Suppl 1)**,** S47-56.
[100] Maruoka, D., Imazeki, F., Arai, M., et al. 2012. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol,* 27(2)**,** 291-9.
[101] Maylin, S., Martinot-Peignoux, M., Moucari, R., et al. 2008. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology,* 135(3)**,** 821-9.
[102] Maylin, S., Martinot-Peignoux, M., Ripault, M. P., et al. 2009. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int,* 29(4)**,** 511-7.
[103] McGowan, C. E., Monis, A., Bacon, B. R., et al. 2013. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. *Hepatology,* 57(4)**,** 1325-32.
[104] McGreal, N. & Jensen, D. M. 2009. Sustained viral response after interferon-based therapy in chronic hepatitis C: more evidence to support a life-long cure. *Liver Int,* 29(4)**,** 481-2.
[105] McHutchison, J. G. 2004. Understanding hepatitis C. *The American Journal of Managed Care,* 10(2).
[106] Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., et al. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology,* 57(4)**,** 1333-42.
[107] Morgan, T. R., Ghany, M. G., Kim, H. Y., et al. 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology,* 52(3)**,** 833-44.
[108] Moser, G. 2004. Hepatitis C und Psyche. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen,* 2(3)**,** 20-22.
[109] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013a. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: November. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].
[110] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013b. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand der Information: November. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[111] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir), Stand der Information: März. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].
[112] Mühlberger, N., Schwarzer, R., Lettmeier, B., et al. 2009. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*, 934.
[113] Negro, F. & Alberti, A. 2011. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 31 Suppl 21-3.
[114] Ng, V. & Saab, S. 2011. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(11)**,** 923-30.
[115] Nink, K. & Schröder, H. 2006. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2005, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[116] Nink, K. & Schröder, H. 2007. Ergänzende statistische Übersicht. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2006, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[117] Offergeld, R., Ritter, S., Quabeck, L., et al. 2010. [Epidemiological data on infections among blood donors in Germany 2007]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53(11)**,** 1188-96.
[118] Palitzsch, K. D., Hottentrager, B., Schlottmann, K., et al. 1999. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 11(11)**,** 1215-20.
[119] Paolucci, S., Fiorina, L., Piralla, A., et al. 2012. Naturally occurring mutations to HCV protease inhibitors in treatment-naive patients. *Virol J*, 9245.
[120] Papafragkakis, H., Murali, S. R., Moehlen, M., et al. 2012. Depression and pegylated interferon-based hepatitis C treatment. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 4(1)**,** 25-35.
[121] Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis*, 52(7)**,** 889-900.
[122] Pearlman, B. L. 2012. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *Lancet Infect Dis*, 12(9)**,** 717-28.
[123] Poethko-Muller, C., Zimmermann, R., Hamouda, O., et al. 2013. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6)**,** 707-15.
[124] Poveda, E., Plaza, Z., Barreiro, P., et al. Impact of Natural Variability at the HCV NS3 Protease, NS5B Polymerase and NS5A Genes on Response to Direct Acting Antiviral Agents (DAAs). International Conference on Viral Hepatitis, 2012 New York City.
[125] Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., et al. 2001. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*, 34(5)**,** 730-9.
[126] Poynard, T. & Afdhal, N. H. 2010. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an à la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. *Antiviral Therapy*, 15281-291.
[127] Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4353-365.

[128] Robert Koch-Institut (RKI). 2001. Epidemiologisches Bulletin. 4. Mai 2001 / Nr. 18. Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten. Verfügbar: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reqh1b6x2fBN2/PDF/227700Sb352CM.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].

[129] Robert Koch-Institut (RKI). 2007. Epidemiologisches Bulletin. 7. Dezember 2007 / Nr. 49. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006 Verfügbar: http://www.guenter-witt-gmbh.de/fileadmin/user_upload/Downloads/49_07.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].

[130] Robert Koch-Institut (RKI). 2009. Epidemiologisches Bulletin. 18. Mai 2009 / Nr. 20. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/20_09.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].

[131] Robert Koch-Institut (RKI). 2010. Epidemiologisches Bulletin. 25. Mai 2010 / Nr. 20. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. Verfügbar: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reaN2E7gpPCX/PDF/23JYnredA5M4XPs.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].

[132] Robert Koch-Institut (RKI). 2011. Epidemiologisches Bulletin. 25. Juli 2011 / Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29_11.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].

[133] Robert Koch-Institut (RKI). 2012a. Epidemiologisches Bulletin. 24. September 2012 / Nr. 38. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].

[134] Robert Koch-Institut (RKI). 2012b. Epidemiologisches Bulletin. 20. August 2012 / Nr. 33. DRUCK-Studie – Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/33_12.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].

[135] Robert Koch-Institut (RKI). 2013. Epidemiologisches Bulletin. 29. Juli 2013 / Nr. 30. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis C im Jahr 2012. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].

[136] Robert Koch Institut (RKI) & Statistisches Bundesamt. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hepatitis C. Heft 15. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=8290&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=4921231&p_lfd_nr=6 [Aufgerufen am 05.03.2014].

[137] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Copegus® 200mg/400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand der Information: Juli. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[138] Roche Pharma AG. 2013. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Oktober. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[139] Ross, R. S., Viazov, S., Renzing-Kohler, K., et al. 2000. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol,* 60(2)**,** 122-5.
[140] Sangiovanni, A., Prati, G. M., Fasani, P., et al. 2006. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology,* 43(6)**,** 1303-10.
[141] Sarkar, S., Jiang, Z., Evon, D. M., et al. 2012. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol,* 57(5)**,** 946-52.
[142] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol,* 48(2)**,** 289-351.
[143] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol,* 50(1)**,** 57-72.
[144] Sarrazin, C., Buggisch, P., Hinrichsen, H., et al. 2014. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. Verfügbar: http://www.gastromed-bng.de/tl_files/Aerzte%20News/140128-EmpfehlungTherapieHCVnachZulassungSofosbuvir.pdf [Aufgerufen am 08.05.2014].
[145] Schirmacher, P., Fleig, W. E., Dienes, H. P., et al. 2004. [Biopsy Diagnosis of chronic hepatitis - Results of an Evidence-Based Consensus Conference on the German Society of Pathology (DGP), the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), and the Network of Competence for Hepatitis (HepNet)]. *Z Gastroenterol,* 42(2)**,** 175-85.
[146] Schlosser, B., Domke, D., Möckel, M., et al. 2009a. A prospective survey including 17,184 patients from a German metropolitan area reveals a high prevalence of chronic hepatitis C virus infection. Abstract-Nr. 781. The 60th Annual Meeting of the Amercian Association for the study of liver diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston. *Hepatology,* 50(670A).
[147] Schlosser, B., Domke, D., Möckel, M., et al. 2009b. High prevalence of chronic hepatits C virus (HCV) infection in a German metropolitan area: A prospective screening analysing 7683 patients. Posterpräsentation Nr. 415. Abstracts of the International Liver Congress TM 2009, 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Kopenhagen. *J Hepatol,* 50(S156-S157).
[148] Schreier, E. & Höhne, M. 2001. [Hepatitis C. Epidemiology and Prevention]. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz,* 44554-561.
[149] Schröter, M., Zollner, B., Schafer, P., et al. 2002. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol,* 40(5)**,** 1866-8.
[150] Schwabe, U. 2009. Spezialpräparate. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2008, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[151] Schwabe, U. 2011. Spezialpräparate. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2010, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[152] Schwabe, U. & Paffrath, D. 2011. Arzneiverordnungs-Report 2011. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. .
[153] Schwabe, U. & Paffrath, D. 2012. Arzneiverordnungs-Report 2012. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. .
[154] Schwabe, U. & Paffrath, D. 2013. Arzneiverordnungs-Report 2013. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. .

[155] Siebert, U., Sroczynski, G., German Hepatitis, C. M. G., et al. 2003. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *Ger Med Sci,* 1Doc07.
[156] Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., et al. 2005. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology,* 42(4)**,** 962-73.
[157] Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., et al. 2010. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol,* 8(3)**,** 280-8, 288 e1.
[158] Singal, A. G., Dharia, T. D., Malet, P. F., et al. 2013. Long-term benefit of hepatitis C therapy in a safety net hospital system: a cross-sectional study with median 5-year follow-up. *BMJ Open,* 3(9)**,** e003231.
[159] Singal, A. K., Jampana, S. C. & Anand, B. S. 2011. Peginterferon alfa-2a is superior to peginterferon alfa-2b in the treatment of naive patients with hepatitis C virus infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Dig Dis Sci,* 56(8)**,** 2221-6.
[160] Soriano, V., Barreiro, P. & Nunez, M. 2006. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother,* 57(5)**,** 815-8.
[161] Soriano, V., Vispo, E., Labarga, P., et al. 2010. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res,* 85(1)**,** 303-15.
[162] Statistisches Bundesamt. 2014. Zahlen & Fakten, Gesellschaft & Staat, Bevölkerung. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerung.html [Aufgerufen am 7.05.2014].
[163] Strader, D. B., Wright, T., Thomas, D. L., et al. 2004. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology,* 39(4)**,** 1147-71.
[164] Sulkowski, M. S. 2013. HCV therapy in HIV-infected patients. *Liver Int,* 33(1)**,** 63-7.
[165] Talal, A. H., LaFleur, J., Hoop, R., et al. 2013. Absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C: results from a US database of over 45 000 HCV-infected, evaluated patients. *Aliment Pharmacol Ther,* 37(4)**,** 473-81.
[166] Thein, H. H., Yi, Q., Dore, G. J., et al. 2008. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology,* 48(2)**,** 418-31.
[167] Thierfelder, W., Hellenbrand, W., Meisel, H., et al. 2001. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol,* 17(5)**,** 429-35.
[168] Tomeczkowski, J., Schreder, H., Guthoff-Hagen, S., et al. 2010a. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Poster presented at the ISPOR 13th Annual European Congress Prague.
[169] Tomeczkowski, J., Slawik, L., Guthoff-Hagen, S., et al. 2010b. Risk scores predicting resource use of hepatitis C patients in Germany. An analysis of sick fund claims data. Abstract at the ISPOR13th Annual European Congress in Prague. *Value in Health,* 13(7)**,** A440.
[170] Torriani, F. J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J. K., et al. 2004. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med,* 351(5)**,** 438-50.

[171] Trapero-Marugan, M., Mendoza, J., Chaparro, M., et al. 2011. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World J Gastroenterol,* 17(4)**,** 493-8.
[172] Trevino, A., de Mendoza, C., Parra, P., et al. 2011. Natural polymorphisms associated with resistance to new antivirals against HCV in newly diagnosed HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther,* 16(3)**,** 413-6.
[173] Tumorregister München. 2014. Tumorstatistik: Überleben. C15-C26: GI-Tumoren. Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C1526G.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
[174] van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., et al. 2012. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA,* 308(24)**,** 2584-93.
[175] Vicenti, I., Rosi, A., Saladini, F., et al. 2012. Naturally occurring hepatitis C virus (HCV) NS3/4A protease inhibitor resistance-related mutations in HCV genotype 1-infected subjects in Italy. *J Antimicrob Chemother,* 67(4)**,** 984-7.
[176] Vietri, J., Prajapati, G. & El Khoury, A. C. 2013. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol,* 1316.
[177] Volk, M. L., Tocco, R., Saini, S., et al. 2009. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology,* 50(6)**,** 1750-5.
[178] Wedemeyer, H., Hardtke, S. & Cornber, M. 2012. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J,* 211-7.
[179] Witthoeft, T., Hueppe, D., John, C., et al. 2010. Efficacy and tolerability of peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin in the daily routine treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany: the PRACTICE study. *J Viral Hepat,* 17(7)**,** 459-68.
[180] World Health Organization. 2014. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C [Online].
Adresse: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html. Zuletzt geändert am: 05.04.2014.
[181] Yoshida, H., Shiratori, Y., Moriyama, M., et al. 1999. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med,* 131(3)**,** 174-81.
[182] Yu, M. L., Dai, C. Y., Huang, J. F., et al. 2008. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. *Hepatology,* 47(6)**,** 1884-93.
[183] Zdilar, D., Franco-Bronson, K., Buchler, N., et al. 2000. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology,* 31(6)**,** 1207-11.
[184] Zehnter, E., Mauss, S., Kaiser, S., et al. 2008. Efficacy and Tolerability of Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in Genotype 4-Patients with Chronic Hepatitis C (CHC) under Real Life Conditions. Digestive Disease Week (DDW), San Diego, California. (Data on file) May 17-22.
[185] Zeisel, M. B., Fafi-Kremer, S., Fofana, I., et al. 2007. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol,* 13(36)**,** 4824-30.
[186] Zeller, J. 2006. Immuntherapeutika und Zytostatika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2005, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[187] Zeller, J. 2007. Immuntherapeutika und Zytostatika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2006, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).

[188] Zeller, J. 2008. Immuntherapeutika und Zytostatika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2007, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[189] Zeller, J. 2010. Immuntherapeutika und Zytostatika. *In:* ARZNEIVERORDNUNGS-REPORT 2009, SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. (Hrsg.).
[190] Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., et al. 2011. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med,* 364(25)**,** 2417-28.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
zu bewertendes Arzneimittel				
Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Zielpopulation	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 oder 48 Wochen)	1	168 oder 336
		12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/- Ribavirin oder 24 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/- Ribavirin	1	84 oder 168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	1	168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	1	168
Simeprevir in Kombination mit	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1	12 Wochen Triple-Therapie mit	1	168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Peginterferon alfa und Ribavirin	mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)		
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	1	168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	1	336
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4)*	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	1	336
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen) oder 12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+	1	168 oder 336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
		36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)		
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen) oder 12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	1	168 oder 336
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dual-Therapie				
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	24 Wochen oder 48 Wochen	1	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	24 Wochen oder 48 Wochen	1	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	24 Wochen oder 48 Wochen	1	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	48 Wochen	1	336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	48 Wochen	1	336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	48 Wochen	1	336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	24 Wochen oder 48 Wochen	1	168 oder 336
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
Triple-Therapie				
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	24 oder 48 Wochen	1	168 oder 336
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	48 Wochen	1	336
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. * Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.				

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

Bei den hier betrachteten Behandlungen, die eine Heilung der chronischen Hepatitis C-Infektion zum Ziel haben, handelt es sich nicht um Dauerbehandlungen im Sinne einer sich über mehrere Jahre erstreckenden Therapie einer chronischen Erkrankung. Vielmehr wird bei Entscheidung zur Ersttherapie über einen Zeitraum von 24 oder 48 Wochen behandelt. Mit Einsatz der Triple-Therapie kam es zu einer Steigerung der SVR-Raten bei Ersttherapie von 38-44% auf 63-75% (Sarrazin et al., 2012). Bei Erfolg ist dann keine Behandlung mit dem Ziel der Eradikation der Hepatitis C mehr notwendig. Notwendig ist eine Re-Therapie nur, wenn die Erstbehandlung gescheitert ist (Virus noch nachweisbar), allerdings in der Regel nicht unmittelbar nach der Erstbehandlung.

Zu bewertendes Arzneimittel: Triple-Therapie mit Simeprevir

Die Behandlungsdauer mit Simeprevir (Triple-Therapie) beträgt für alle Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose, 12 Wochen, gefolgt von der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin über eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 oder 48 Wochen.

Therapienaive und Relapser

Therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit oder ohne Zirrhose erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 24 Wochen).

Non-Responder

Vorherige Non-Responder (inklusive partielle und Null-Responder) mit oder ohne Zirrhose erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen).

HIV-Koinfizierte

HCV/HIV 1-koinfizierte Patienten sollten, unabhängig von ihrer HCV-Vorbehandlung, so wie HCV-monoinfizierte Patienten behandelt werden. HIV-koinfizierte Patienten mit Zirrhose sollten nach Abschluss der 12-wöchigen Therapie mit Simeprevir 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen) (Janssen-Cilag International NV, 2014).

Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit Genotyp 4-Infektion mit oder ohne Zirrhose erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 24 Wochen). Vorherige Non-Responder (inklusive partielle und Null-Responder) mit oder ohne Zirrhose erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen).

Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit

Die Angaben zur Behandlungssituation der Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit oder –Kontraindikation werden im Folgenden jeweils unter der Zielpopulation abgebildet. Für diese Population wurde keine zVT festgelegt. Die interferon-freie Anwendung von Simeprevir sollte nur bei Patienten zur Anwendung kommen, für die eine Therapie mit Interferon als ungeeignet erachtet wird oder eine Interferon-Intoleranz vorliegt und die dringend eine Behandlung brauchen. Die empfohlene Therapiedauer beträgt 12 Wochen, wobei eine längere Behandlungsdauer mit Simeprevir zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) bis zu 24 Wochen im Einzelfall in Betracht gezogen werden kann.

zVT: Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Alle Angaben und Berechnungen basieren auf Ribavirin-ratiopharm®. Ribavirin-ratiopharm® darf nur in Kombination mit Peginterferon alfa 2b (oder Interferon alfa 2b) angewendet werden, daher wird hier die Kombination mit Pegintron dargestellt. Ribavirin Mylan darf nur

in Kombination mit Interferon alfa 2b angewendet werden. Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Ribavirin Mylan zusammen mit pegylierten oder anderen Formen von Interferon (d. h. nicht alfa- 2b) vor. Daher wird Ribavirin Mylan trotz des günstigeren Preises für die Berechnungen nicht herangezogen.

Für die Behandlung mit der Vergleichstherapie (Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin) wird die Behandlung entsprechend den Fachinformationen über insgesamt 24 oder 48 Wochen durchgeführt, unter anderem abhängig davon, ob ein frühes virologisches Ansprechen erreicht wird (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

Therapienaive Patienten

Entsprechend der Fachinformationen von Pegintron® (Interferon alfa-2b) sollen Patienten mit Genotyp 1-Infektion, die in Woche 12 einen nicht nachweisbaren HCV-RNA-Spiegel zeigen, insgesamt 48 Wochen behandelt werden. Patienten mit nachweisbarer, aber vom Ausgangswert um ≥2 log10-Stufen reduzierter HCV-RNA in Behandlungswoche 12 sollten ebenfalls insgesamt 48 Wochen behandelt werden, wenn in Woche 24 keine HCV-RNA nachweisbar ist (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

Entsprechend der Fachinformation von Pegintron® besteht die Möglichkeit der Verkürzung der Behandlung auf 24 Wochen bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und einer niedrigen Viruslast (<600.000 I.E./mL), die zur Woche 4 und 24 der Behandlung HCV-RNA-negativ sind (Gesamtbehandlungsdauer 24 oder 48 Wochen) (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013). Patienten mit Genotyp 4-Infektion können so lange behandelt werden wie Genotyp 1-Patienten (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

Vorbehandelte Patienten

Unabhängig vom Genotyp sollten alle Patienten, deren HCV-RNA-Serumspiegel in Woche 12 unter der Nachweisgrenze liegen, entsprechend der Fachinformationen von Pegintron® und Ribavirin -ratiopharm® 48 Wochen therapiert werden (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

HIV-Koinfizierte

Unabhängig vom Genotyp beträgt die empfohlene Behandlungsdauer für HIV-Koinfizierte entsprechend der Fachinformation von Pegintron® 48 Wochen (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Begrenzte Studiendaten legen nahe, dass diese im Rahmen einer dualen Therapie so lange behandelt werden können wie die Genotyp 1-Patienten (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013).

zVT: Triple-Therapie mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Partielle und Null-Responder

Die Behandlung mit Incivo® muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über 12 Wochen durchgeführt werden, gefolgt von Peginterferon alfa und Ribavirin allein für weitere 36 Wochen (Gesamtbehandlungsdauer 48 Wochen) (Janssen-Cilag International NV, 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
zu bewertendes Arzneimittel			
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin oder Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 oder 48 Wochen) 12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/- Ribavirin oder 24 Wochen Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/- Ribavirin	168 oder 336 84 oder 168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und	168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
	Q80K-Polymorphismus	Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen)	168
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	336
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1 und 4)*	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	336
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen) oder 12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	168 oder 336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 12 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 24 Wochen) oder 12 Wochen Triple-Therapie mit Simeprevir+ 36 Wochen Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamt: 48 Wochen)	168 oder 336
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dual-Therapie			
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	24 Wochen oder 48 Wochen	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	24 Wochen oder 48 Wochen	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	24 Wochen oder 48 Wochen	168 oder 336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	48 Wochen	336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	48 Wochen	336
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	48 Wochen	336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	24 Wochen oder 48 Wochen	168 oder 336
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie			
Triple-Therapie			
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	24 Wochen oder 48 Wochen	168 oder 336
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	48 Wochen	336
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. * Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zu bewertendes Arzneimittel				
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	168 oder 336 84 oder 168	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R 1 DDD S 1 DDD SOF +/-1 DDD R	84 DDD S 168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R 84 DDD oder 168 DDD S 84 DDD oder 168 DDD SOF +/-84 DDD oder 168 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	168	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	168	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	168	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	168	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	336	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 336 DDD P 336 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1 und 4)*	336	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 336 DDD P 336 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapie-erfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	168 oder 336	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R oder 84 DDD S 336 DDD P 336 DDD R
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	168 oder 336	1 DDD S 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD S 168 DDD P 168 DDD R oder 84 DDD S 336 DDD P 336 DDD R

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dual-Therapie				
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	168 oder 336	1 DDD P 1 DDD R	168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	168 oder 336	1 DDD P 1 DDD R	168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	168 oder 336	1 DDD P 1 DDD R	168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	336	1 DDD P 1 DDD R	336 DDD P 336 DDD R
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	336	1 DDD P 1 DDD R	336 DDD P 336 DDD R

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	336	1 DDD P 1 DDD R	336 DDD P 336 DDD R
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	168 oder 336	1 DDD P 1 DDD R	168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
Triple-Therapie				
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	168 oder 336	1 DDD T 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD T 168 DDD oder 336 DDD P 168 DDD oder 336 DDD R
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapie-erfahrene Patienten mit Genotyp 1ohne Ansprechen auf Vortherapie	336	1 DDD T 1 DDD P 1 DDD R	84 DDD T 336 DDD P 336 DDD R

DDD=Defined Daily Dose, P=Peginterferon, R=Ribavirin, S=Simeprevir, SOF=Sofosbuvir, T=Telaprevir

* Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Festlegung der DDD für die einzelnen Wirkstoffe (Tabelle 3-17) ist der amtlichen ATC (Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch)/DDD-Klassifikation entnommen (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014). Die täglichen Verbräuche für Peginterferon alfa und Ribavirin wurden für einen 70 kg schweren Patienten unter Annahme der in Tabelle 3-17 angegebenen DDD und den Dosierungsempfehlungen in den jeweiligen Fachinformationen der Fertigpräparate Pegasys®, Pegintron® und Copegus® bzw. Rebetol® berechnet.

Tabelle 3-17 ATC Codes und DDD für die Wirkstoffe der Vergleichs- bzw. Kombinationstherapie nach DIMDI (Quelle: (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014))

Wirkstoff	**ATC**	**DDD-Festlegung**	**DDD**
Peginterferon alfa-2b	L03AB10	15 µg P Kombinationstherapie bei Hepatitis C	1
Ribavirin	J05AB04	1 g O	1
Telaprevir	J05AE11	2,25 g O	1
ATC=Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation, DDD=Defined Daily Dose, µg=Mikrogramm, P=parenteral, O=oral			

Zu bewertendes Arzneimittel: Triple-Therapie mit Simeprevir

Die DDD für Simeprevir steht offiziell noch nicht fest und ist noch nicht im ATC-Index aufgenommen (GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK., 2014). Daher wurde für die folgenden Berechnungen die DDD anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation mit 150 mg oral festgelegt (Dosierungsempfehlung: 1 Tablette täglich à 150 mg). Das fixe Dosierungsschema von Simeprevir ergibt einen täglichen Verbrauch von 1 DDD.

Therapienaive und Relapser

Therapienaive Patienten und Relapser erhalten 12 Wochen (84 Tage) Simeprevir (84 DDD), im Anschluss weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin. Für Peginterferon alfa und Ribavirin ergibt sich daher eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen (168 Tage) und damit ein Gesamtverbrauch von jeweils 168 DDD.

Non-Responder

Non-Responder erhalten 12 Wochen Simeprevir (84 DDD) gefolgt von 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin beträgt daher 48 Wochen (336 Tage), der Gesamtverbrauch jeweils 336 DDD.

HIV-Koinfizierte

Therapienaive Patienten und Relapser mit Zirrhose, die HIV-koinfiziert sind, haben eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen (336 Tage). Der Gesamtverbrauch beträgt 336 DDD. Für alle anderen HIV-koinfizierten Patienten entspricht die Behandlungsdauer den HCV-monoinfizierten Patienten.

Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Therapienaive Patienten und Relapser mit Genotyp 4-Infektion erhalten 12 Wochen (84 Tage) Simeprevir (84 DDD), im Anschluss weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin. Für Peginterferon alfa und Ribavirin ergibt sich daher eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen (168 Tage) und damit ein Gesamtverbrauch von jeweils 168 DDD. Non-Responder erhalten 12 Wochen Simeprevir (84 DDD) gefolgt von 36 Wochen Peginterferon

alfa und Ribavirin allein. Die Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin beträgt daher 48 Wochen (336 Tage), der Gesamtverbrauch jeweils 336 DDD.

Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit

Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit erhalten 12 Wochen 150 mg Simeprevir plus 400 mg Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin. Eine längere Behandlungsdauer mit Simeprevir zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden. Die DDD für Sofosbuvir steht offiziell noch nicht fest und wurde anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation festgelegt mit 400 mg oral (Dosierungsempfehlung: 1 Tablette täglich à 400 mg). Das fixe Dosierungsschema von Sofosbuvir ergibt einen täglichen Verbrauch von 1 DDD.

zVT: Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Für Peginterferon alfa-2b beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit Genotyp 1 oder 4-Infektion 100 µg/Woche (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013). Bei einer DDD von 15 µg entspricht dies einem Verbrauch von 1 DDD (100 µg/7/15 µg=0,95 gerundet).

Für Ribavirin beträgt die Dosierungsempfehlung für einen 70 kg schweren Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyps 1 oder 4 1000 mg/Tag für die Kombination mit Peginterferon alfa. Bei einer DDD von 1 g entspricht dies einem Verbrauch von 1 DDD (Ratiopharm GmbH, 2012).

Therapienaive Patienten (Genotyp 1 oder 4)

Therapienaive Patienten mit Genotyp 1 oder 4-Infektion werden pro Behandlungszyklus maximal 336 Tage behandelt. Patienten, für die eine Verkürzung der Therapiedauer infrage kommt, werden mindestens 168 Tage behandelt. Daher ergibt sich für die therapienaiven Patienten mit Genotyp 1 oder 4-Infektion für Peginterferon alfa und Ribavirin jeweils eine Spanne von 168 DDD oder 336 DDD.

Vorbehandelte Patienten

Vorbehandelte Patienten werden unabhängig vom Genotyp 48 Wochen behandelt. Daher ergibt sich eine DDD von 336 für Peginterferon alfa und entsprechend für Ribavirin.

HIV-Koinfizierte

HIV-Koinfizierte Patienten werden 48 Wochen behandelt. Daher ergibt sich eine DDD von 336 für Peginterferon alfa und entsprechend für Ribavirin.

zVT: Triple-Therapie mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Partielle und Null-Responder

Die Gesamt-Tagesdosis von Telaprevir beträgt 2250 mg. Das fixe Dosierungsschema von Telaprevir ergibt einen Verbrauch von 1 DDD Telaprevir. Die Behandlung mit Telaprevir

erfolgt über 12 Wochen (84 Tage), gefolgt von einer Weiterbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 36 Wochen (insgesamt 48 Wochen, 336 Tage)

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
zu bewertendes Arzneimittel		
Simeprevir+ Peginterferon alfa-2b+ Ribavirin	OLYSIO 150 mg, 28 Kapseln: 16.245,95 € Pegintron 100 µg, 12 Injektoren: 3.312,04 € Ribavirin-ratiopharm® 200 mg, 168 Filmtabletten: 777,15 €	15.319,61 € 3.040,85 € 738,99 €
	Summe	19.099,45 €
Simeprevir+Sofosbuvir +Ribavirin	OLYSIO 150 mg, 28 Kapseln: 16.245,95 € SOVALDI 400 mg, 28 Filmtabletten: 19.999,46 Ribavirin-ratiopharm® 200 mg, 168 Filmtabletten: 777,15 €	15.319,61 € 18.858,76 € 738,99 €
	Summe	34.917,36 €€
Simeprevir+Sofosbuvir	OLYSIO 150 mg, 28 Kapseln: 16.245,95 € SOVALDI 400 mg, 28 Filmtabletten: 19.999,46	15.319,61 € 18.858,76 €
	Summe	34.178,37 €
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Peginterferon alfa-2b+ Ribavirin	Pegintron 100 µg, 12 Injektoren: 3.312,04 € Ribavirin-ratiopharm® 200 mg, 168 Filmtabletten: 777,15 €	3.040,85 € 738,99 €
	Summe	3.779,84 €
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie		
Telaprevir+ Peginterferon alfa-2b+ Ribavirin	INCIVO 375 mg, 4x42 Filmtabletten: 9.663,53 € Pegintron 100 µg, 12 Injektoren: 3.312,04 € Ribavirin-ratiopharm® 200 mg, 168 Filmtabletten: 777,15 €	9.661,73 € 3.040,85 € 738,99 €
	Summe	13.441,57 €

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

Tabelle 3-19 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Präparatename, Wirkstärke, Darreichungsform	**PZN**	**Packungs-größe**	**Apothekenab-gabepreis in Euro**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
OLYSIO 150 mg Kapseln	10395100	7 St.	4.104,48 €	3.871,55 €
OLYSIO 150 mg Kapseln	10395117	28 St.	16.245,95 €	15.319,61 €
INCIVO 375 mg Filmtabletten	09091286	1x 42 St.	2.458,86 €	2.457,06 €
INCIVO 375 mg Filmtabletten	8800728	4x42 St.	9.663,53€	9.661,73 €
SOVALDI 400 mg Filmtabletten	10253386	28 St.	19.999,46	18.858,76 €
PEGINTRON 50 µg Injektor	1973207	4 St.	554,90 €	507,60 €
PEGINTRON 50 µg Injektor	1973259	12 St.	1.615,48 €	1.479,22 €
PEGINTRON 80 µg Injektor	1973294	4 St.	881,39 €	806,77 €
PEGINTRON 80 µg Injektor	1973331	12 St.	2.550,84 €	2.333,87 €
PEGINTRON 100 µg Injektor	1973377	4 St.	1.152,92 €	1.059,50 €
PEGINTRON 100 µg Injektor	1973420	12 St.	3.312,04 €	3.040,85 €
PEGINTRON 120 µg Injektor	1973466	4 St.	1.310,11 €	1.204,06 €
PEGINTRON 120 µg Injektor	1973489	12 St.	3.778,93 €	3.469,10 €
PEGINTRON 150 µg Injektor	1973503	4 St.	1.603,51 €	1.473,74 €
PEGINTRON 150 µg Injektor	1973532	12 St.	4.695,82 €	4.310,10 €
REBETOL 200 mg Hartkapseln	345940	84 St.	523,59 €	456,92 €
REBETOL 200 mg Hartkapseln	346000	168 St.	1.036,17 €	904,63 €
RIBAVIRIN CT 200 mg Filmtabletten	09509082	168 St.	853,65 €	811,86
RIBAVIRIN CT 400 mg Filmtabletten	09509099	56 St.	572,24 €	543,80
RIBAVIRIN Hexal 200 mg Hartkapseln	09770099	168 St	777,15 €	738,99
RIBAVIRIN Mylan 200 mg Hartkapseln	09385527	168 St	763,24 €	725,74
RIBAVIRIN Ratiopharm® 200 mg Filmtabletten	09487423	168 St	777,15 €	738,99
RIBAVIRIN Ratiopharm® 400 mg Filmtabletten	09487452	56 St.	538,59 €	511,75
St.= Stück, PZN=Pharmazentralnummer				

Die Angaben in Tabelle 3-19 entsprechen den Arzneimittelpreisen in der LAUER-Taxe mit dem Stand vom 15.04.2014 (LAUER-FISCHER GmbH 2014). Angegeben sind nur deutsche Originalpräparate, für die in der LAUER-Taxe ein Apothekenabgabepreis angegeben ist, ohne Berücksichtigung von Re- und Parallelimporten. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden in Anrechnung auf den Apothekenabgabepreis gebracht:

- Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: 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**
zu bewertendes Arzneimittel				
Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal

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**
		HCV-RNA-Bestimmung	12 Wochen: 2 mal 24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	2 mal 3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	12 Wochen: 4 mal 24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	4 mal 7 mal 13 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal	3 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal	7 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal	3 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal	7 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal	3 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal	7 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, vom Genotyp 1mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal	3 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal	7 mal

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**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1 und 4)*	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 oder 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 oder 13 mal
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		Q80K-Polymorphismus	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 oder 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 oder 13 mal
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dual-Therapie				
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 mal 13 mal

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 mal 13 mal
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 mal 13 mal
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit virologischem Relapse auf Vortherapie, vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 mal 13 mal

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**
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
Triple-Therapie				
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	24 Wochen: 3 mal 48 Wochen: 5 mal	3 mal 5 mal
		Blutbild etc.	24 Wochen: 7 mal 48 Wochen: 13 mal	7 mal 13 mal
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	1 mal	1 mal
		HCV-RNA-Bestimmung	48 Wochen: 5 mal	5 mal
		Blutbild etc.	48 Wochen: 13 mal	13 mal
GKV= Gesetzliche Krankenversicherung * Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Anhand der Fachinformationen für Incivo®, Pegintron® und Ribaviron-ratiopharm® wurden die im Folgenden aufgeführten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei ist die tatsächliche Behandlungs- bzw. Medikationsdauer berücksichtigt sowie die HCV-Genotyp-Bestimmung, die für alle Patienten unabhängig von der Behandlungsart vor Therapiebeginn durchgeführt werden sollte. Nicht berücksichtigt sind die für eine gegebenenfalls erforderliche Nachbeobachtungsperiode im Sinne einer Erfolgskontrolle notwendigen Leistungen sowie eine Behandlungspauschale. Die genaue Höhe der Behandlungspauschale setzt sich aus verschiedenen Parametern (Versichertenpauschale und Zuschlägen) zusammen. Für eine Angabe müssten diverse Annahmen (z. B. Altersverteilung) getroffen werden. Da die Behandlungspauschale für alle Patienten anfällt und daher keine therapiespezifische Leistung darstellt, wird sie bei Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht mit dargestellt.

HCV Genotyp-Bestimmung

Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Kombinationstherapie von entscheidender Bedeutung (Sarrazin et al., 2010). Die Genotyp-Bestimmung erfolgt einmal vor Behandlungsbeginn.

Bestimmung des Q80K-Polymorphismus

Das Screening auf den Q80K-Polymorphismus sollte bei Patienten mit Genotyp 1a-Infektion einmal vor Behandlungsbeginn erfolgen.

Regelmäßige quantitative Bestimmung der HCV-RNA im Blut

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 oder –verlängerung oder die Erfordernis zum vorzeitigen Therapieabbruch. Der Wert soll in jedem Fall in den Wochen 4, 12, 24 und bei erforderlicher längerer Therapiedauer zusätzlich alle 12 Wochen bestimmt werden.

Daraus ergeben sich für Patienten, die 12 Wochen behandelt werden, pro Episode/pro Jahr zwei HCV-Bestimmungen. Für Patienten, die 24 Wochen behandelt werden, ergeben sich pro Episode/pro Jahr drei HCV-RNA Bestimmungen (Woche 4, 12, und 24). Für Patienten, die 48 Wochen behandelt werden, ergeben sich fünf HCV-RNA Bestimmungen (Woche 4, 12, 24, 36 und 48).

Regelmäßige vollständige Untersuchung des Blutbilds

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

Regelmäßige weitere Blutuntersuchungen

Um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten und unerwünschte Ereignisse in Bezug auf bestimmte Nebenwirkungen durch die Therapie rechtzeitig erkennen und entsprechend durch Dosis- oder Medikationsanpassungen reagieren zu können, sollen regelmäßig die folgenden Blutwerte untersucht werden: Elektrolyte, Serum-Kreatinin, Harnsäure, Leberenzyme, Bilirubin und Thyrotropin (TSH). Erforderliche Zeitpunkte für diese Untersuchungen bestehen in den Behandlungswochen 2, 4, 8 und 12 und danach im 4-wöchentlichen Abstand.

Für die Blutuntersuchungen ergeben sich daher für Patienten, die 12 Wochen behandelt werden, vier Untersuchungen (Woche 2, 4, 8, 12) und für Patienten, die insgesamt 24 Wochen behandelt werden, sieben Untersuchungen pro Episode/pro Jahr (Woche 2, 4, 8 und 12, danach alle 4 Wochen). Bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen ergeben sich 13 Blutuntersuchungen (Woche 2, 4, 8 und 12, danach alle 4 Wochen).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Notwendige GKV-Leistungen: Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Bestimmung des HCV-Virus-Genotyps	85,00 €
Screening auf Q80K-Polymorphisms	150,00 €
Quantitative HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €
Gesamtblutbild incl. Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen	6,35 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Tabelle 3-23 stellt die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Zusammenhang mit den jeweils damit verbunden Kosten für die GKV pro Einheit dar. Die Bestimmung des HCV Virus-Genotyps (EBM-Ziffer 32827) ist relevant für die Auswahl der richtigen Therapie. Die quantitative HCV-RNA-Bestimmung dient zur Erhebung des HCV-Status des betroffenen Patienten. Laut EBM-Katalog (Stand: 1. Quartal 2014) wird diese Leistung (EBM-Ziffer 32823) mit 89,50 € vergütet. Die GKV-Leistung "Blutbild" mit den Kosten pro Einheit von 6,35 € setzt sich aus den in Tabelle 3-23 aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014).

Die Angaben zum Preis der Bestimmung des Q80K-Polymorphismus basieren auf einer von Janssen-Cilag GmbH eingeholten Anfrage zum „Nachweis der Mutation Q80K in der HCV NS3 Region", da noch keine entsprechende EBM-Ziffer existiert. Eine allgemeine Kostenübernahme im Rahmen der GKV ist für den Nachweis des Polymorphismus Q80K bisher nicht vorgesehen. Eine Abrechnung kann zurzeit nur im Rahmen der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) erfolgen, die entsprechenden Positionen der GOÄ sind in Tabelle 3-22 zusammengefasst.

Tabelle 3-22 Gebührenziffern der GOÄ, die bei Durchführung der Untersuchung „Nachweis des Q80K Polymorphismus“ zur Verwendung kommen

Gebührenziffer	**Beschreibung**	**Anzahl**	**Preis**	**Summe**
4780	lsolierung von Nukleinsäuren	1	52,46 €	52,46 €
4782	Enzymatische Transkription von HCV-RNA mittels Reverser Transkriptase	1	29,14 €	29,14 €
4783	Amplifikation der HCV NS3 Region mittels Polymerasekettenreaktion (PCR)	1	29,14 €	29,14 €
4787	ldentifizierung von HCV-NS3 Nukleinsäurefragmenten durch Sequenzermittlung, jeweils plus-Strang und minus-Strang	2	116,57 €	233,14 €
Gesamt				**343,88 €**
GOÄ= Gebührenordnung für Ärzte				

Tabelle 3-23: Einzelleistungen für die zusätzlich erforderliche GKV-Leistung „Gesamtblutbild inklusive Differentialblutbild sowie weitere Blutuntersuchungen“ mit EBM-Ziffern und ausgewiesenem Euro-Betrag entsprechend EBM Katalog 2014

EBM-Leistung	**EBM-Ziffer**	**Kosten pro Einheit in Euro**
vollständiges Blutbild mit autom. Differenzierung	32122	1,10 €
Bilirubin gesamt	32058	0,25 €
Serum-Kreatinin	32066	0,25 €
GOT (ALT)	32069	0,25 €
GPT (AST)	32070	0,25 €
GGT	32071	0,25 €
Natrium	32083	0,25 €
Kalium	32081	0,25 €
Calcium	32082	0,25 €
Thyrotropin (TSH)	32101	3,00 €
Harnsäure	32064	0,25 €
EBM= Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014)		

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
zu bewertendes Arzneimittel				
Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	11.512.592,15-31.851.504,96 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	46.575.884,58-128.859.947,35 €
		HCV-RNA-Bestimmung	179,00-447,50 €	24.244.164,65-67.075.522,20 € bzw. 60.610.411,63-167.688.805,51 €
		Blutbild etc.	25,40-82,55 €	3.440.233,42-9.517.979,13 € bzw. 11.180.758,61-30.933.432,17 €
		Summe	633,28-958,93 €	85.772.874,81-237.304.953,64 € bzw. 129.879.646,98-359.333.689,98 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	7.697.130,62-25.018.768,53 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	31.139.873,86-101.217.107,33 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €	24.313.877,32-79.029.874,71 €
		Blutbild etc.	44,45 €	4.025.146,54-13.083.344,25 €
		Summe	741,83 €	67.176.028,34-218.349.094,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	491.306,21-1.596.942,67 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	1.987.651,52-6.460.666,43 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €	1.551.949,62-5.044.460,09 €
		Blutbild etc.	44,45 €	256.924,25-835.107,08 €
		Summe	741,83 €	4.287.831,60-13.937.176,27 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	784.016,07 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	3.171.852,31 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €	2.476.568,41 €
		Blutbild etc.	44,45 €	409.994,29 €
		Summe	741,83 €	6.842.431,08 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	50.043,58 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	202.458,66 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €	158.078,83 €
		Blutbild etc.	44,45 €	26.169,85 €
		Summe	741,83 €	436.750,92 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	1.408.036,18 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	5.696.417,44 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	7.412.896,37 €
		Blutbild etc.	82,55 €	1.367.451,61 €
		Summe	958,93 €	15.884.801,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion- (Genotyp 1und 4)***	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	81.163,77-224.553,11 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	328.359,99-908.462,63 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	427.303,40-1.182.206,08 €
		Blutbild etc.	82,55 €	78.824,35-218.080,70 €
		Summe	958,93 €	915.651,51-2.533.302,51 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten HIV-Koinfektion – (Genotyp 1)	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	514.412,42-1.423.207,69 €
		Q80K-Polymorphismus**	343,88 €	2.081.131,09-5.757.796,01 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	1.624.938,05-4.495.661,95 € bis 2.708.230,09-7.492.769,91 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	269.007,44-744.253,90 € bis 499.585,24-1.382.185,82 €
		Summe	741,83-958,93 €	4.489.489,00-12.420.919,56 € bis 5.803.358,83-16.055.959,44 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	540.967,66-1.496.677,19 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	1.708.821,37-4.727.739,12 € bzw. 2.848.035,61-7.879.565,20 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	282.894,26-782.674,13 € bzw. 525.375,06-1.453.537,67 €
		Summe	397,95-615,05 €	2.532.683,29-7.007.090,44 € bzw. 3.914.378,33-10.829.780,05 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dual-Therapie				
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation Genotyp 1 und 4	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	11.512.592,15-31.851.504,96 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	36.366.246,98-100.613.283,30 € bzw. 60.610.411,63-167.688.805,51 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	6.020.408,48-16.656.463,47 € bzw. 11.180.758,61-30.933.432,17 €
		Summe	397,95-615,05 €	53.899.247,62-149.121.251,74 € bzw. 83.303.762,40-230.473.742,63 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	7.697.130,62-25.018.768,53 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	24.313.877,32-79.029.874,71 € bzw. 40.523.128,86-131.716.457,86 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	4.025.146,54-13.083.344,25 € bzw. 7.475.272,15-24.297.639,32 €
		Summe	397,95-615,05 €	36.036.154,48-117.131.987,50 € bzw. 55.695.531,64-181.032.865,71 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	491.306,21-1.596.942,67 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	1.551.949,62-5.044.460,09 € bzw. 2.586.582,69-8.407.433,48 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	256.924,25-835.107,08 € bzw. 477.145,03-1.550.913,15 €
		Summe	397,95-615,05 €	2.300.180,07-7.476.509,84 € bzw. 3.555.033,93-11.555.289,30 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	784.016,07 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	4.127.614,02 €
		Blutbild etc.	82,55 €	761.417,96 €
		Summe	615,05 €	5.673.048,05 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	50.043,58 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	263.464,72 €
		Blutbild etc.	82,55 €	48.601,15 €
		Summe	615,05 €	362.109,45 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	514.412,42-1.423.207,69 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	2.708.230,09-7.492.769,91 €
		Blutbild etc.	82,55 €	499.585,24-1.382.185,82 €
		Summe	615,05 €	3.722.227,74-10.298.163,42 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro***
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	540.967,66-1.496.677,19 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	1.708.821,37-4.727.739,12 € bzw. 2.848.035,61-7.879.565,20 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	282.894,26-782.674,13 € bzw. 525.375,06-1.453.537,67 €
		Summe	397,95-615,05 €	2.532.683,29-7.007.090,44 € bzw. 3.914.378,33-10.829.780,05 €
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie				
Triple-Therapie				
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	11.512.592,15-31.851.504,96 €
		HCV-RNA-Bestimmung	268,50-447,50 €	36.366.246,98-100.613.283,30 € bzw. 60.610.411,63-167.688.805,51 €
		Blutbild etc.	44,45-82,55 €	6.020.408,48-16.656.463,47 € bzw. 11.180.758,61-30.933.432,17 €
		Summe	397,95-615,05 €	53.899.247,62-149.121.251,74 € bzw. 83.303.762,40-230.473.742,63 €
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	HCV Genotyp-Bestimmung	85,00 €	1.408.036,18 €
		HCV-RNA-Bestimmung	447,50 €	7.412.896,37 €
		Blutbild etc.	82,55 €	1.367.451,61 €
		Summe	615,05 €	10.188.384,16 €

* Zur Berechnung werden die nicht-gerundeten Patientenzahlen verwendet

** Nur bei Patienten mit Genotyp 1a (Anteil Genotyp 1a an Genotyp 1-Patienten: ca. 30%)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro*
*** Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
zu bewertendes Arzneimittel			
Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Zielpopulation	56.477,32 €* oder 66.471,07 €*	7.649.415.894,79-21.163.383.975,57 € oder 9.002.991.986,90-24.908.277.830,41 €
		56.133,44 €** oder 66.127,19**	7.602.840.010,20-21.034.524.028,22 € oder 8.956.416.102,31-24.779.417.883,07 €
		105.385,37 €*** oder 209.507,02 €***	14.273.632.749,50-39.490.383.940,27 € oder 28.376.104.405,40-78.507.222.188,27 €
		105.041,49 €**** oder 209.163,14 €****	14.227.056.864,91-39.361.523.992,93 € oder 28.329.528.520,81-78.378.362.240,92 €
	Gesamtspanne	56.477,32 €* oder 105.493,92 €***	7.649.415.894,79-21.163.383.975,57 € oder 14.288.335.006,89-39.531.060.185,72 €
		56.133,44 €** oder 105.150,04 €****	7.602.840.010,20-21.034.524.028,22 € oder 14.241.759.122,30-39.402.200.238,37 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	5.114.274.226,10-16.623.447.016,15 €
		56.133,44 €**	5.083.134.352,24-16.522.229.908,83 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion mit Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	326.443.035,71-1.061.071.086,14 €
		56.133,44 €**	324.455.384,19-1.054.610.419,71 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	520.930.899,91 €
		56.133,44 €**	517.759.047,60 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	56.477,32 €*	33.250.908,50 €
		56.133,44 €**	33.048.449,85 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1ohne Ansprechen auf Vortherapie	66.471,07 €*	1.101.102.019,19 €
		66.127,19**	1.095.405.601,75 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1 und 4)*****	66.471,07 €*	63.471.093,51-175.603.358,70 €
		66.127,19**	63.142.733,52-174.694.896,08 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit HIV-Koinfektion	56.477,32 €* oder 66.471,07 €*	341.795.703,44-945.634.779,52 € oder 402.276.987,10-1.112.966.330,98 €
		56.133,44 €** oder 66.127,19**	339.714.572,35-939.876.983,50 € oder 400.195.856,01-1.107.208.534,96 €
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	56.133,44 € oder 56.350,54	357.251.477,58-988.395.754,65 oder 358.633.172,63-992.218.444,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dual-Therapie			
Peginterferon alfa und Ribavirin	Zielpopulation	10.174,60 € oder 20.168,35 €	1.378.070.824,94-3.812.662.615,68 € oder 2.731.646.917,06-7.557.556.470,52 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	10.174,60 € oder 20.168,35 €	921.355.590,90-2.994.776.027,09 € oder 1.826.334.404,47-5.936.320.944,91 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapienaive Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	10.174,60 € oder 20.168,35 €	58.809.931,33-191.155.916,62 € oder 116.574.536,46-378.914.102,87 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, ohne Q80K-Polymorphismus	20.168,35 €	186.027.182,51 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie, mit Q80K-Polymorphismus	20.168,35 €	11.874.075,48 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit HIV-Koinfektion (Genotyp 1)	20.168,35 €	122.057.055,39-337.691.186,58 €
Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit Genotyp 4-Infektion	10.174,60 € oder 20.168,35 €	64.754.465,14-179.154.020,23 € oder 128.357.942,04-355.123.639,64 €
zweite zweckmäßige Vergleichstherapie			
Triple-Therapie			
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-und Ribavirin	Zielpopulation	39.159,79 € oder 49.153,54 €	5.303.890.483,16-14.674.097.003,41 € oder 6.657.466.575,27-18.418.990.858,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-und Ribavirin	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	49.153,54 €	814.234.856,52 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
Zur Berechnung werden die nicht-gerundeten Patientenzahlen verwendet

* Kosten inklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus (betrifft Patienten mit Genotyp 1a-Infektion, ca. 30% der Population)

** Kosten exklusive Screening auf Q80K-Polymorphismus

*** Behandlungssituation: Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin (12-24 Wochen) mit Bestimmung des Q80K-Polymorphismus, ohne Ribavirin betragen die Kosten 103.168,40 €-205.812,07 €

**** Behandlungssituation: Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin (12-24 Wochen) ohne Bestimmung des Q80K-Polymorphismus, ohne Ribavirin betragen die Kosten 102.824,52 €- 205.468,19 €

***** Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.

Die Annahmen (Verbrauch, Packungsgrößen) für die Berechnung der Arzneimittelkosten für Tabelle 3-25 sind in Tabelle 3-26 zusammengestellt. Die Jahrestherapiekosten addieren sich jeweils aus den Kosten für eine 12-wöchige Behandlung mit Simeprevir, Telaprevir oder Sofosbuvir (plus Ribavirin) plus den Kosten für eine Gesamtbehandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen.

Eine längere Behandlungsdauer mit Simeprevir zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Die Summe der GKV-Leistungen beträgt für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen 397,95 € (mit Q80K-Bestimmung: 741,83 €) und für eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen 615,05 € (mit Q80K-Bestimmung: 958,93 €). Für die Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen (Simeprevir plus Sofosbuvir) fallen Kosten für GKV-Leistungen in Höhe von 289,40 € (mit Q80K-Bestimmung: 633,28 €) an.

Die durchschnittlichen Jahrestherapiekosten für Simeprevir pro Patient sind abhängig von der Behandlungsdauer. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für Populationen, für die unterschiedliche Therapiedauern infrage kommen, werden Spannen angegeben. Das Minimum der Spanne entspricht der Annahme, dass 100% der Patienten 24 Wochen behandelt werden. Das Maximum entspricht der Annahme, dass 100% der Patienten 48 Wochen behandelt werden. Für die Behandlungssituation Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir entspricht das Minimum 12, das Maximum 24 Wochen. Da eine Bestimmung des Q80K-Polymorphimus nur für Patienten mit Genotyp 1a-Infektion durchgeführt werden sollte, sind die Kosten für Patienten mit Genotyp 1-Infektion jeweils mit und ohne Q80K-Bestimmung aufgeführt (Maximum: bei 100% wird eine Q80K-Bestimmung durchgeführt,

Minimum: bei 100% wird keine Q80K-Bestimmung durchgeführt). Eine Infektion mit Genotyp 1a betrifft unter den in Deutschland mit Genotyp 1-Infizierten ca. 30%.

Für den Anteil an Patienten mit Zirrhose unter den HIV-Koinfizierten wird von 15% ausgegangen, basierend auf dem Anteil an Zirrhotikern in der Studie StartVerso4 (Rockstroh, 2013).

Tabelle 3-26 Verbrauch und Kosten (nach Abzug der Abschläge) für Simeprevir und zVT nach Behandlungsdauer

Behandlungs-dauer	**Wirkstärke [mg]**	**Einnahme/ Tag (Stück)**	**Menge/ Packung**	**Verbrauch/ Jahr (Stück)**	**Verbrauch/ Jahr (Packung)**	**Kosten/Jahr**
12 Wochen (84 Tage)						
Simeprevir	150	1	28	84	3	45.958,84 €
Telaprevir	375	6	168	504	3	28.985,19 €
Sofosbuvir	400	1	28	84	3	56.576,28 €
Ribavirin	1000	5	168	420	3	2.216,97 €
24 Wochen (168 Tage)						
Simeprevir	150	1	28	84	6	91.917,68 €
Sofosbuvir	400	1	28	84	6	113.152,56 €
Ribavirin	1000	5	168	840	5	3.694,95 €
Peginterferon	0,1	1/7 (1 x pro Woche)	12	24	2	6.081,70 €
48 Wochen (336 Tage)						
Ribavirin	1000	5	168	1680	10	7.389,90 €
Peginterferon	0,1	1/7	12	48	4	12.163,40 €

„Jahrestherapiekosten“ impliziert jährlich wiederkehrende Kosten, was im Fall der HCV-Behandlung nicht der Fall ist. Die hier ausgewiesenen Kosten entstehen, wenn die gesamte Zielpopulation innerhalb einen Jahres behandelt werden würde. Die Zielpopulation der GKV umfasst in ihrer weiten Definition einen erheblichen, nur bedingt schätzbaren Anteil von nicht-diagnostizierten Patienten. Zudem kann eine neue, mutmaßlich schonendere und erfolgversprechendere Therapie Patienten zu einer Behandlung veranlassen, die bisher von einer Behandlung absahen. Weiterhin unterteilt sich die Zielpopulation in einen Pool von Patienten, die momentan zu den Erkrankten gehören, aber durch eine erfolgreiche Behandlung in Zukunft wegfallen. Wenn der Bestand an derzeit prävalenten behandelbaren Patienten abgebaut ist, fallen nur noch Kosten für die jährlich neu erkrankten Fälle an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende

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

Für die Angaben der zu erwarteten Versorgungsanteile müssen die Kontraindikationen beachtet werden, die gegen einen Einsatz von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bzw. in Kombination mit anderen Arzneimitteln (Sofosbuvir+/-Ribavirin) sprechen. Die Angaben hierzu werden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Roche Pharma AG, 2012; Roche Pharma AG, 2013; Gilead Sciences GmbH, 2014; Janssen-Cilag International NV, 2014).

Eine generelle Gegenanzeige für den Einsatz von Simeprevir und auch der anderen Substanzen ist eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Simeprevir

Simeprevir wird vor allem oxidativ über das hepatische CYP3A-System metabolisiert. Mäßige oder starke CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während mäßige oder starke CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren und somit zu einem Verlust der Wirksamkeit führen. Simeprevir selbst bewirkt eine leichte Hemmung der CYP1A2- und der intestinalen CYP3A4-Aktivität, während es die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht beeinflusst.

Antiepileptika

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin: starke CYP3A-Induktion.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit diesen Antiepileptika anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann.

Antihistaminika

Astemizol, Terfenadin: Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit diesen Antihistaminika anzuwenden.

Antibiotika (Systemische Anwendung):

Erythromycin: Hemmung der CYP3A-Enzyme und des P-gp-Transporters sowohl durch Erythromycin als auch durch Simeprevir; Clarithromycin, Telithromycin: starke Hemmung des CYP3A-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit diesen Antibiotika anzuwenden.

Antimykotika (Systemische Anwendung):

Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol: starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms; Fluconazol Voriconazol: leichte bis mäßige Hemmung des CYP3A4-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit diesen Antimykotika anzuwenden.

Substanzen gegen Mykobakterien:

Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin: Induktion des CYP3A4-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit diesen Substanzen gegen Mykobakterien anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann.

Glucocorticoide:

Dexamethason (systemisch): mäßige Induktion des CYP3A4-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit systemischem Dexamethason anzuwenden, da die gleichzeitige Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann.

Prokinetika:

Cisaprid: Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit Cisaprid anzuwenden.

Pflanzliche Arzneimittel:

Mariendistel: Hemmung des CYP3A-Enzyms; Johanniskraut: Induktion des CYP3A-Enzyms.

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit Mariendistelpräparaten anzuwenden. Es wird auch nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit Arzneimitteln anzuwenden, die Johanniskraut enthalten, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen kann.

HIV-Arzneimittel:

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin: Induktion des CYP3A-Enzyms; Delavirdin: Inhibition des CYP3A-Enzyms (Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase).

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit Delavirdin, Etravirin oder Nevirapin anzuwenden. Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit Efavirenz anzuwenden, da eine gleichzeitige Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Simeprevir führen könnte.

Darunavir/Ritonavir, Ritonavir, Cobicistat-haltige Arzneimittel: starke Hemmung des CYP3A-Enzyms; andere Ritonavir-geboosterte oder nicht-geboosterte HIV-Proteaseinhibitoren: Induktion oder Hemmung des CYP3A-Enzyms (Proteaseinhibitoren).

Es wird nicht empfohlen, Simeprevir zusammen mit irgendeinem HIV-Proteaseinhibitor mit oder ohne Ritonavir oder mit Cobicistat-haltigen Arzneimitteln anzuwenden.

In Hinblick auf die Kontraindikationen, die gegen einen Einsatz von Simeprevir sprechen, kann nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt ein betroffener Patient in den meisten Fällen auf andere geeignete Substanzen umgestellt werden oder auch für die Zeit der Therapie mit Simeprevir mit der Einnahme der Substanzen pausieren.

Insgesamt wird hier mit ca. 2% der Patienten der jeweiligen Zielpopulation gerechnet, die keine alternativen Substanzen einnehmen oder mit der Einnahme ihrer Medikamente pausieren können. Diese können somit aufgrund von Komorbiditäten nicht mit Simeprevir behandelt werden.

Menschen mit asiatischer Herkunft benötigen eine niedrigere Dosierung von Simeprevir als die in Deutschland zugelassene Dosierung von 150 mg. In Deutschland muss mit einem Anteil von ca. 900.000 Menschen (http://de.statista.com) gerechnet werden, die somit nicht für eine Therapie mit 150 mg Simeprevir in Frage kommen. Anteilig entspricht das ca. 1,1% der Patienten in der jeweiligen Zielpopulation. Diese können somit aufgrund ihrer Herkunft nicht mit Simeprevir behandelt werden.

Peginterferon alfa

Wie bereits in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, wird insgesamt von ca. 23% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und 4 ausgegangen, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen.

Diese Patienten können nicht mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden.

Ribavirin

Eine schwere Leberfunktionsstörung oder dekompensierte Leberzirrhose sowie Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie) stellen eine Kontraindikation

für den Einsatz von Ribavirin dar. Eine dekompensierte Lebererkrankung tritt bei ca. 1,4% der Patienten mit einer HCV-Infektion des Genotyp 1 und 4 auf. Exakte Angaben zur Epidemiologie von Hämoglobinopathien sind bislang nicht verfügbar, weil keine systematischen Untersuchungen zur Erfassung der Anlageträger, auch nicht der manifest erkrankten Patienten, durchgeführt wurden (Kohne und Kleihauer, 2010). Die Häufigkeit von Hämoglobinopathien hat in Deutschland stark zugenommen und steigt tendenziell weiter an. Geschätzt dürften heute in Deutschland ca. 400.000 Menschen Hämoglobinopathie-Genträger sein (0,5%). Konkrete Angaben zu Menschen, die in Deutschland an Hämoglobinopathien erkrankt sind, liegen nicht vor. Im Weiteren wird von einer groben Schätzung von unter 0,05% ausgegangen. Somit liegen bei ca. 1,4% Kontraindikationen für den Einsatz von Ribavirin vor. Diese Kontraindikation trifft aber auch auf einen Einsatz von Peginterferon alfa zu und wurde entsprechend bereits bei der Berechnung der Patienten berücksichtigt, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen (Abschnitt 3.2.4). Aus diesem Grund werden Kontraindikationen für einen Einsatz von Ribavirin in diesem Abschnitt nicht noch einmal berücksichtigt.

Sofosbuvir

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.

Therapieabbrüche

In den in Modul 4 vorgelegten klinischen Studien zu therapienaiven und therapieerfahrenen HCV-Patienten (PILLAR, PROMISE, QUEST I, QUEST II, ATTAIN, RESTORE, C212) haben insgesamt durchschnittlich 9,6% der Patienten die Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bzw. 4,8% die Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin (COSMOS) innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit Behandlungsindikation (chronische Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4) wurde in Abschnitt 3.2.3 auf insgesamt 135.442-374.724 Patienten geschätzt, die für eine Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in Frage kommen. Für eine Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir+/-Ribavirin kommen 10.391-28.747 GKV-Patienten in Frage.

Im Folgenden wird dargestellt, wie sich die Zielpopulationen in Abschnitt 3.2.4 bzw. die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Abschnitt 3.2.5 durch die jeweiligen Kontraindikationen und Therapieabbrüche reduzieren.

Tabelle 3-27: Zielpopulation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen - Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln

Zielpopulation	**135.442-374.724 Patienten***
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	2.709-7.494
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	1.490-4.122
Therapieabbrüche: 9,6%	13.002-35.973
Gesamt	**118.241-327.134**
* Zur Berechnung werden die nicht-gerundeten Patientenzahlen verwendet	

Tabelle 3-28: Patientenpopulationen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen

Bezeichnung der Patientenpopulation	**Patientenpopulation* (Anzahl)**
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	**90.554-294.338**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	1.811-5.887
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	996-3.238
Kontraindikationen (Interferon): 23%	20.828-67.698
Therapieabbrüche: 9,6%	8.693-28.256
Gesamt	**58.227-189.260**
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	**5.780-18.788**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	116-376
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	64-207
Kontraindikationen (Interferon): 23%	1.329-4.321
Therapieabbrüche: 9,6%	555-1.804
Gesamt	**3.717-12.080**
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit virologischem Rückfall auf Vortherapie vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	**9.224**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	184
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	101

Bezeichnung der Patientenpopulation	**Patientenpopulation* (Anzahl)**
Kontraindikationen (Interferon): 23%	2.121
Therapieabbrüche: 9,6%	885
Gesamt	**5.931**
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit virologischem Rückfall auf Vortherapie vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	**589**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	12
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	6
Kontraindikationen (Interferon): 23%	135
Therapieabbrüche: 9,6%	57
Gesamt	**379**
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie	**16.565**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	331
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	182
Kontraindikationen (Interferon): 23%	3.810
Therapieabbrüche: 9,6%	1.590
Gesamt	**10.651**
Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1 und 4)**	**955-2.642**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	19-53
Kontraindikationen (Herkunft); 1,1%	11-29
Kontraindikationen (Interferon): 23%	220-608
Therapieabbrüche: 9,6%	92-254
Gesamt	**614-1.699**
Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	**6.052-16.744**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	121-335
Kontraindikationen (Herkunft): 1,1%	67-184
Kontraindikationen (Interferon): 23%	1.392-3.851

Bezeichnung der Patientenpopulation	**Patientenpopulation* (Anzahl)**
Therapieabbrüche: 9,6%	581-1.607
Gesamt	**3.891-10.766**
Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	**6.364-17.608**
Kontraindikationen (Komorbitäten): 2%	127-352
Kontraindikationen (Herkunft): 1,1%	70-194
Kontraindikationen (Interferon): 23%	1.464-4.050
Therapieabbrüche: 9,6%	611-1.690
Gesamt	**4.092-11.322**

* Zur Berechnung werden die nicht-gerundeten Patientenzahlen verwendet

** Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.

Die mit der Zulassung von Simeprevir möglichen Kombinationstherapien werden, auch unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzen, voraussichtlich folgende Konsequenzen nach sich ziehen:

- Patienten, die eine Behandlung ihrer chronischen Hepatitis C vom Genotyp 1 oder 4 planen, werden aufgrund der gestiegenen Heilungsaussichten, der Aussicht auf eine Therapiezeitverkürzung, eine reduzierte Tablettenzahl und vor allem ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil in den meisten Fällen, soweit keine Ausschlussgründe bestehen, die Kombinationsbehandlung mit Simeprevir sowohl gegenüber der Triple-Therapie (Telaprevir oder Boceprevir) als auch der Dual-Therapie bevorzugen. Patienten, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, werden die neue Therapieoption mit sehr guten Heilungsaussichten bei dringendem Behandlungsbedarf zu einem großen Teil in Betracht ziehen.
- Erfolglos vorbehandelten Patienten, insbesondere Non-Respondern, steht nun eine wirksame Therapie zur Verfügung und es ist davon auszugehen, dass aus dem Pool der erfolglos vorbehandelten Patienten bei Behandlungsbedarf eine Re-Therapie begonnen wird. Null-Respondern, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, steht nun eine wirksame Therapie zur Verfügung und es ist davon auszugehen, dass aus diesem Pool der erfolglos vorbehandelten Patienten bei Behandlungsbedarf eine Re-Therapie begonnen wird.
- Insbesondere für Genotyp 4 und für HIV-koinfizierte Patienten steht erstmals eine zugelassene und wirksame Therapie zur Verfügung und es ist hier mit einem breiten Einsatz der Kombinationstherapie mit Simeprevir zu rechnen.

Ambulante und stationäre Behandlung

In Deutschland werden ca. 10% der therapierten Patienten stationär behandelt (https://www.destatis.de).

In der Population der Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sind nur ca. 25% diagnostiziert (Abschnitt 3.2.4). Unter der Annahme, dass sich keine Änderungen in der Diagnostik der Erkrankung ergeben oder ein verstärktes Screening nach Infektionskrankheiten in Deutschland initiiert wird, werden in den nächsten Jahren die Patientenzahlen bei diesen ca. 25% diagnostizierten therapienaiven Patienten der errechneten Zielpopulationen liegen. Der große Anteil der nicht-diagnostizierten HCV-Infizierten wird, solange sich kein Handlungsbedarf ergibt, der eine Diagnose nach sich zieht, weiter unerkannt bleiben und somit keine Therapie starten.

Bei den therapieerfahrenen Patienten, bei denen bereits einmal ein Handlungsbedarf bestanden hat, wird davon ausgegangen, dass eine Re-Therapie gestartet 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.

Unter Berücksichtigung eines Anteils von ca. 25% tatsächlich diagnostizierten Patienten mit chronischer Hepatitis C, ergeben sich folgende Zahlen in den Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Diese werden für eine erneute Berechnung der jeweiligen Jahrestherapiekosten zugrunde gelegt und exemplarisch in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29; Patientenzahlen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - realistische Erwartungen bei den therapienaiven Patientengruppen

Bezeichnung der Patientenpopulation	**Patientenpopulation (Anzahl)**
Zielpopulation (naiv)	92.825-301.717
naive Population, tatsächlich diagnostiziert: 25%	23.206-75.429
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	58.227-189.260
naive Population, tatsächlich diagnostiziert: 25%	**14.557-47.315**

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	3.717-12.080
naive Population, tatsächlich diagnostiziert: 25%	**929-3.020**
* Die Population der Patienten mit Zirrhose und HIV-Koinfektion (Genotyp 1und 4) findet in Modul 4 keine Berücksichtigung und stellt auch keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen dar. Sie wird in Abschnitt 3.3 allerdings aufgeführt, da sich aufgrund der Fachinformation zu Simeprevir bei dieser speziellen Patientengruppe eine abweichende Therapiedauer ergibt.	

Entsprechend dieser Annahmen reduzieren sich die in Abschnitt 3.3.5 ermittelten Jahrestherapiekosten insgesamt um ca. 60%.

Des Weiteren ist zu beachten, dass Simeprevir erst ab Juni 2014 in Deutschland erhältlich sein wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zu Behandlungsdauern, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden anhand der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C-Virus(HCV)-Infektion (Sarrazin et al., 2010) und den Fachinformationen zu

Olysio®, Sofosbuvir®, Pegasys® und Ribavirin-ratiopharm® (recherchiert über www.fachinfo.de/) identifiziert.

Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD Klassifikation des DIMDI entnommen (http://www.dimdi.de/static/de/index.html).

Die Kosten für die Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen der LAUER-Taxe mit dem Informationsstand 15.04.2014 (LAUER-FISCHER GmbH 2014). Die Definitionen zu den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten entsprechen dem aktuellen SGB V (http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/).

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

[1] Gilead Sciences GmbH. 2014. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: April. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[2] GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Verfügbar: http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf?action [Aufgerufen am 07.05.2014].

[3] Janssen-Cilag International NV. 2013. Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand der Information: Dezember. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[4] Janssen-Cilag International NV 2014. Fachinformation Olysio® 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.

[5] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/Einheitlicher_Bewertungsma_stab_Stand_2014_1._Quartal.pdf [Aufgerufen am 08.05.2014].

[6] Kohne, E. & Kleihauer, E. 2010. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int,* 107(5)**,** 65-71.

[7] LAUER-FISCHER GmbH 2014. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen (Stand: April).

[8] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: November. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[9] Ratiopharm GmbH. 2012. Fachinformation. Ribavirin-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten. Ribavirin-ratiopharm® 400 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[10] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Copegus® 200mg/400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand der Information: Juli. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[11] Roche Pharma AG. 2013. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 µg Injektionslösung in einer Fertigspritze bzw. Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Oktober. Verfügbar: http://www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.05.2014].

[12] Rockstroh, J. STARTVerso4 Phase III Trial OF Faldaprevir Plus Pegylated Interferon α-2a and Ribavrin in Patients With HIV and HCV Genotype-1 Co-Infection. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 2013 Washington, DC.

[13] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol,* 48(2)**,** 289-351.

[14] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol,* 50(1)**,** 57-72.

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 wurden der Fachinformation von Simeprevir (Olysio®) entnommen (Janssen-Cilag International NV, 2014a).

Anforderungen an die Diagnostik

Wenn eine Kombinationstherapie mit OLYSIO und Peginterferon alfa und Ribavirin bei HCV-Genotyp-1a-Patienten erwogen wird, sollen die Patienten vor Behandlungsbeginn auf das Vorliegen von Viren mit NS3 Q80K-Polymorphismus getestet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale der Arzneimittel (im Folgenden Fachinformationen genannt) für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel sind zu beachten.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals:

Die Behandlung mit OLYSIO sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Infrastruktur:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung/Beseitigung:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen (Haltbarkeit/Inkompatibilitäten).

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen: Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer/empfohlene Arzneimittel im Rahmen der Kombinationstherapie:

Tabelle 3-30: Empfohlene Arzneimittel und Therapiedauer im Rahmen der Kombinationstherapie mit OLYSIO

Patientengruppe	Behandlung	Dauer
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO +Peginterferon alfa +Ribavirin[2]	24 Wochen[3] Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) mit HCV-Genotyp 1 oder 4[1]	OLYSIO +Peginterferon alfa +Ribavirin[2]	48 Wochen Die Behandlung mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin begonnen und über einen Zeitraum von 12 Wochen fortgeführt werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin.
Patienten mit HCV-Genotyp 1 oder 4, unabhängig von vorherigen Behandlungen[4]	OLYSIO +Sofosbuvir (+/-Ribavirin)[5]	12 Wochen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

[1] Einschließlich Patienten mit oder ohne Zirrhose und mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) koinfizierte Patienten. Relapse oder Non-Response nach vorheriger Behandlung mit Interferon (pegyliert oder nicht-pegyliert), mit oder ohne Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

[2] Wird eine Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a erwogen, soll vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf einen NS3-Q80K-Polymorphismus durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit Zirrhose und HIV-Koinfektion sollten 48 Wochen behandelt werden. Die Therapie mit OLYSIO muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin über einen Zeitraum von 12 Wochen eingeleitet werden, gefolgt von einer weiteren 36-wöchigen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Siehe „Besondere Patientengruppen - HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion".

[4] Einschließlich therapienaive Patienten oder Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter Peginterferon alfa und Ribavirin, mit oder ohne Zirrhose.

[5]OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir sollte nur bei Patienten angewendet werden, bei denen Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Basierend auf einer klinischen Bewertung jedes einzelnen Patienten kann Ribavirin hinzugefügt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1). Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer mit OLYSIO zusammen mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) (bis zu 24 Wochen) kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten sollten, unabhängig von vorausgegangenen HCV-Behandlungen, wie diejenigen mit nur alleiniger HCV-Infektion behandelt werden. Eine Ausnahme sind koinfizierte Patienten mit Zirrhose. Diese sollten nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin eine 36-wöchige

Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten (insgesamte Therapiedauer von 48 Wochen).

Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen/Dosisanpassungen:

Therapieabbruch bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Da es unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen unter der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR) erreichen, wird bei diesen Patienten ein Abbruch der Behandlung empfohlen. Die Bestimmungsgrenze der HCV-RNA-Konzentrationen, die zu einem Behandlungsabbruch führten (d. h. die Abbruchkriterien) sind in Tabelle 3-31 dargestellt.

Tabelle 3-31: Abbruchkriterien bei Patienten mit inadäquatem virologischem Ansprechen während der Therapie mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

HCV-RNA	**Vorgehen**
Behandlungswoche 4: ≥25 IE/mL	OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen
Behandlungswoche 12: nachweisbar[1]	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen (die Behandlung mit OLYSIO ist in Woche 12 abgeschlossen)
Behandlungswoche 24: nachweisbar[1]	Peginterferon alfa und Ribavirin absetzen
[1] Sollte nach negativer HCV-RNA ein positiver HCV-RNA-Test auftreten, ist vor Abbruch der HCV-Behandlung eine Reevaluation empfohlen	

Für die Kombinationstherapie von OLYSIO mit Sofosbuvir sind Abbruchkriterien aufgrund eines virologischen Versagens nicht etabliert.

Dosisanpassungen:

Dosisanpassung oder Unterbrechung der OLYSIO-Behandlung

Um einem Therapieversagen vorzubeugen, darf weder die Dosis von OLYSIO reduziert noch die Behandlung mit OLYSIO unterbrochen werden. Bei Abbruch der Behandlung mit OLYSIO wegen Nebenwirkungen oder inadäquatem virologischem Ansprechen, darf die Behandlung mit OLYSIO nicht wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit Arzneimitteln, die in Kombination mit OLYSIO zur Therapie der CHC angewendet werden

Falls Nebenwirkungen, möglicherweise verursacht durch Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, eine Dosisanpassung oder Unterbrechung der Behandlung mit einem dieser Arzneimittel erfordern, sind die Anweisungen in der Fachinformation für das betreffende Arzneimittel zu beachten.

Falls die anderen Arzneimittel die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, aus irgendeinem Grund dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden.

HCV/HIV-1(humanes Immundefizienzvirus Typ 1)-Koinfektion

Bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Erforderliche kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen:

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a mit NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn deutlich geringer als bei Patienten mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Q80K-Polymorphismus (siehe Abschnitt 5.1). Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird

Die Patienten sollen auf das Risiko von Photosensitivitätsreaktionen und die Bedeutung der Anwendung geeigneter Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO hingewiesen werden. Übermäßige Sonnenlichtexposition und die Benutzung von Bräunungsgeräten sollten während der Behandlung mit OLYSIO vermieden werden. Bei Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen sollte ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten bis zum Abklingen der Reaktionen überwacht werden.

Hautausschlag wurde bei Kombinationsbehandlungen mit OLYSIO beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Hautausschlag sollten auf eine mögliche Progression hin überwacht werden, einschließlich auf Anzeichen einer Schleimhautbeteiligung oder auf systemische Symptome. Bei schwerem Hautausschlag müssen OLYSIO und andere gemeinsam verabreichte Arzneimittel zur Behandlung der CHC abgesetzt und die Patienten bis zum Abklingen der Symptome überwacht werden.

Laboruntersuchungen während der Behandlung mit OLYSIO, Peginterferon alfa und Ribavirin

Die HCV-RNA-Konzentrationen sollten in Woche 4 und 12 sowie bei klinischer Indikation kontrolliert werden (siehe auch Leitlinien zur Behandlungsdauer und Abbruchkriterien, Abschnitt 4.2). Zur Bestimmung der HCV-RNA-Konzentrationen während der Behandlung wird der Einsatz eines empfindlichen quantitativen HCV-RNA-Assays empfohlen.

Bezüglich erforderlicher Laboruntersuchungen vor Beginn, während und nach der Behandlung einschließlich Hämatologie, Biochemie (einschließlich Leberenzyme und Bilirubin) und erforderlicher Schwangerschaftstests sind die Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin zu beachten.

Hinweise zur Einnahme:

OLYSIO muss einmal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Die Kapsel ist im Ganzen zu schlucken.

Vergessene Einnahme: Wurde eine Einnahme von OLYSIO innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO sobald wie möglich zusammen mit Nahrung einnehmen. Die nächste Dosis von OLYSIO ist dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

Wurde die Einnahme von OLYSIO für mehr als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit vergessen, soll der Patient die ausgelassene Dosis von OLYSIO nicht mehr einnehmen, sondern die nächste Dosis von OLYSIO zusammen mit Nahrung zum nächsten üblichen Zeitpunkt einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten über 65 Jahre und keine Daten hierzu bei Patienten über 75 Jahre vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung wurden erhöhte Simeprevir-Expositionen beobachtet. OLYSIO wurde bei Patienten mit HCV-Infektion und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 mL/min) oder mit terminaler Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, nicht untersucht. Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine erhöhte Exposition nicht auszuschließen ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auch die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von OLYSIO erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir Exposition deutlich erhöht. Für diese Patienten kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Anwendung von OLYSIO geboten.

Bezüglich der Anwendung bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose (Child-Pugh-Klasse B oder C) sind die Fachinformationen für die in Kombination mit OLYSIO angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Ethnische Zugehörigkeit

Aufgrund limitierter verfügbarer Daten sollte bei ost-asiatischen Patienten das potenzielle Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, bevor eine Therapie mit OLYSIO 150 mg begonnen wird.

Kinder und Jugendliche

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

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

Allgemeines

Die Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei Patienten mit den HCV-Genotypen 2, 3, 5 oder 6 nicht untersucht. OLYSIO sollte deshalb nicht bei diesen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

OLYSIO darf nicht als Monotherapie, sondern muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung der CHC vorgesehen sind, verordnet werden.

Falls die anderen Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO zur Behandlung der CHC angewendet werden, dauerhaft abgesetzt werden, muss auch OLYSIO abgesetzt werden. Vor Beginn einer Therapie mit OLYSIO sind daher auch die Fachinformationen der gemeinsam verordneten Arzneimittel zu beachten. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für diese Arzneimittel gelten auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Klinische Daten zur Anwendung von OLYSIO bei Patienten nach Versagen einer Therapie mit einem HCV-NS3-4A-Proteaseinhibitor liegen nicht vor.

Anwendung von Simeprevir bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a

Die Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1a mit NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn deutlich geringer als bei Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Q80K-Polymorphismus. Daher wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a dringend empfohlen, wenn eine Therapie mit OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin geplant wird. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder Nichtdurchführbarkeit des Screenings ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen.

Aufgrund limitierter Daten kann noch nicht beurteilt werden, ob ein Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a die Wirksamkeit von Simeprevir reduziert, wenn

OLYSIO in Kombination mit anderen direkt wirkenden antiviralen HCV-Arzneimitteln verabreicht wird. Bis zum Vorliegen konfirmatorischer Daten soll bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und geplanter Behandlung mit OLYSIO in Kombination mit Sofosbuvir eine Untersuchung zum Ausschluss eines Q80K-Polymorphismus in Betracht gezogen werden.

Interferonfreie Therapie

Interferonfreie Therapieschemata mit OLYSIO wurden bisher nicht in Phase-III-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Das optimale Therapieschema und die optimale Behandlungsdauer sind noch nicht etabliert. Eine interferonfreie Therapie mit OLYSIO soll nur bei Patienten durchgeführt werden, die eine Interferontherapie nicht vertragen oder die für eine solche nicht geeignet sind, und bei denen eine Behandlung dringend ist.

Gemeinsame Anwendung mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen HCV

OLYSIO sollte nur zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Daten zu einer gemeinsamen Anwendung von OLYSIO mit Telaprevir oder Boceprevir liegen nicht vor. Da bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren mit einer Kreuzresistenz gerechnet werden muss, wird eine gemeinsame Anwendung nicht empfohlen.

OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa-2b

In klinischen Studien waren bei Patienten, die auf Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin randomisiert waren, die SVR12-Raten numerisch niedriger und viraler Durchbruch sowie viraler Relapse häufiger als bei Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin behandelt wurden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ist die Simeprevir-Plasma-Exposition deutlich erhöht. Da die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) bzw. bei Dekompensation nicht untersucht wurde, ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht bei der Verschreibung von OLYSIO geboten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu signifikant niedrigeren oder höheren Simeprevir-Expositionen führen könnte.

Bezüglich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist Abschnitt 4.5 zu beachten.

Hepatitis-B-Virus (HBV)-Koinfektion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO zur Behandlung der HCV-Infektion bei HBV-koinfizierten Patienten wurden nicht untersucht.

Patienten nach Organtransplantation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO wurde bei organtransplantierten Patienten nicht untersucht.

Sonstiger Bestandteil der OLYSIO-Kapseln

OLYSIO-Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Gegenanzeigen:

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

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

Arzneimittel, die die Simeprevir-Verfügbarkeit beeinflussen

Das hauptsächlich an der Biotransformation von Simeprevir beteiligte Enzym ist CYP3A4. Über CYP3A4 können klinisch relevante Effekte durch andere Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Simeprevir auftreten. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant erhöhen, während die gemeinsame Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A4-Induktoren die Plasmaverfügbarkeit von Simeprevir signifikant reduzieren und zum Verlust der Wirksamkeit führen kann (siehe Tabelle 3-31). Deshalb wird die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Wirkstoffen, die CYP3A4 mäßig oder stark induzieren oder hemmen, nicht empfohlen.

Die Aufnahme von Simeprevir in die Leberzelle wird durch OATP1B1 vermittelt. OATP1B1-Inhibitoren wie Eltrombopag oder Gemfibrozil können zu einem geringfügigen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Simeprevir führen.

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Simeprevir beeinflusst werden

Simeprevir bewirkt eine leichte Hemmung der CYP1A2- und der intestinalen CYP3A4-Aktivität, während es die hepatische CYP3A4-Aktivität nicht beeinflusst. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A4 verstoffwechselt werden, kann die Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel erhöhen (siehe Tabelle 3-32). Simeprevir hat in vivo keinen Einfluss auf CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Simeprevir hemmt die OATP1B1- und P-gp-Transporter. Die gemeinsame Anwendung von OLYSIO mit Arzneimitteln, die Substrate des OATP1B1- und P-gp-Transporters sind, kann die Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel erhöhen (siehe Tabelle 3-32).

Wechselwirkungstabelle

Nachgewiesene und auf theoretischer Basis ermittelte Wechselwirkungen zwischen Simeprevir und ausgewählten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-32 aufgelistet (angegeben sind die 90%-KI der Verhältnisse der Kleinstquadrat-Mittelwerte (least square mean ratios), Anstieg ist als "↑", Abnahme als "↓", keine Änderung als "↔" dargestellt). Sofern nicht anders angegeben, wurden die Interaktionsstudien bei gesunden Erwachsenen mit der empfohlenen Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich durchgeführt.

Tabelle 3-32: Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosisempfehlung

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
ANALEPTIKUM		
Coffein 150 mg	Coffein AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ Coffein C_{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ Coffein C_{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin 0,25 mg	Digoxin AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ Digoxin C_{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ Digoxin C_{min} nicht untersucht (Hemmung des P-gp-Transporters)	Die Digoxin-Spiegel sollten überwacht werden und Grundlage für die Anpassung der Digoxin-Dosis sein, um die gewünschte klinische Wirkung zu erreichen.
Amiodaron Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Chinidin	Nicht untersucht. Geringe Anstiege der Konzentrationen dieser Antiarrhythmika sind zu erwarten, wenn diese Arzneimittel oral angewendet werden. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Infolge der Hemmung von CYP3A4 durch Amiodaron kann es zu einem geringfügigen Anstieg der Simeprevir-Konzentrationen kommen	Bei gemeinsamer Anwendung mit diesen Antiarrhythmika ist Vorsicht geboten, und bei oraler Anwendung werden ein therapeutisches Drug Monitoring und/oder ein klinisches Monitoring (EKG usw.) empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN		
Warfarin 10 mg	S-Warfarin AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-Warfarin C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-Warfarin C_{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wird jedoch empfohlen, den INR (international normalised ratio)-Wert zu kontrollieren.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke CYP3A-Induktion)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit diesen Antiepileptika anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
ANTIDEPRESSIVA		
Escitalopram 10 mg einmal täglich	Escitalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ Escitalopram C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ Escitalopram C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ Simeprevir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ Simeprevir C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ Simeprevir C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIHISTAMINIKA		
Astemizol Terfenadin	Nicht untersucht. Astemizol und Terfenadin können Herzrhythmusstörungen auslösen. Geringe Konzentrationsanstiege dieser Antihistaminika sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Astemizol oder Terfenadin anzuwenden.
ANTIINFEKTIVA		
Antibiotika (systemische Anwendung)		
Azithromycin	Nicht untersucht. Aufgrund des Eliminationsweges von Azithromycin sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Azithromycin und Simeprevir zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Erythromycin 500 mg dreimal täglich	Erythromycin AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ Erythromycin C_{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ Erythromycin C_{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ Simeprevir AUC 7,47 (6,41-8,70)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Erythromycin anzuwenden.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
	↑ Simeprevir C_{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ Simeprevir C_{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (Hemmung der CYP3A4-Enzyme und des P-gp-Transporters sowohl durch Erythromycin als auch durch Simeprevir)	
Clarithromycin Telithromycin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Clarithromycin oder Telithromycin anzuwenden.
Antimykotika (systemische Anwendung)		
Itraconazol Ketoconazol* Posaconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Itraconazol, Ketoconazol oder Posaconazol anzuwenden.
Fluconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Signifikante Anstiege der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (leichte bis mäßige Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Fluconazol oder Voriconazol anzuwenden.
Substanzen gegen Mykobakterien		
Bedaquilin	Nicht untersucht. Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Rifampicin[1] 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ Rifampicin C_{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ Rifampicin C_{min} nicht untersucht 25-Desacetyl-Rifampicin AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-Desacetyl-Rifampicin C_{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin C_{min}	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifampicin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
	nicht untersucht Simeprevir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ Simeprevir C_{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ Simeprevir C_{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	
Rifabutin Rifapentin	Nicht untersucht. Signifikante Abnahmen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Rifabutin oder Rifapentin anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
ANTITUSSIVA		
Dextromethorphan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C_{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C_{min} nicht untersucht Dextrorphan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ Dextrorphan C_{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ Dextrorphan C_{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
CALCIUMKANALBLOCKER (orale Anwendung)		
Amlodipin Bepridil Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Nisoldipin Verapamil	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendeten Calciumkanalblockern sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms und des P-gp-Transporters) Aufgrund der leichten Hemmung von CYP3A4 durch Amlodipin bzw. der mäßigen Hemmung von CYP3A4 durch Diltiazem und Verapamil können erhöhte Simeprevir-Konzentrationen auftreten.	Vorsicht ist geboten, und bei oraler Anwendung dieser Calciumkanalblocker wird eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
GLUCOCORTICOIDE		
Dexamethason (systemisch)	Nicht untersucht. Verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (mäßige Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit systemischem Dexamethason anzuwenden, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
Budesonid Fluticason Methylprednisolon Prednison	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
GASTROINTESTINALE ARZNEIMITTEL		
Antacida		
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
H_2 Rezeptorantagonisten		
z. B. Cimetidin, Nizatidin, Ranitidin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Prokinetika		
Cisaprid	Nicht untersucht. Cisaprid kann Herzrhythmusstörungen verursachen. Erhöhte Konzentrationen von Cisaprid sind möglich. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cisaprid anzuwenden.
Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol 40 mg	Omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ Omeprazol C_{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ Omeprazol C_{min} nicht untersucht	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
HCV-ARZNEIMITTEL		
Antiviral		
Sofosbuvir[2] 400 mg einmal täglich	Sofosbuvir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ Sofosbuvir C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ Sofosbuvir C_{min} nicht untersucht GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C_{min} nicht untersucht Simeprevir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ Simeprevir C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ Simeprevir C_{min} nicht untersucht	Der in der vorläufigen pharmakokinetischen Teilstudie beobachtete Anstieg der Sofosbuvir-Verfügbarkeit ist klinisch nicht relevant
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Mariendistel (Silybum marianum)	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Hemmung des CYP3A-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Mariendistelpräparaten anzuwenden.
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Nicht untersucht. Signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Arzneimitteln anzuwenden, die Johanniskraut enthalten, da die gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen kann.
HIV-ARZNEIMITTEL		
Antiretroviral – CCR5-Antagonist		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung eines der beiden Arzneimittel erforderlich, wenn OLYSIO zusammen mit Maraviroc angewendet wird.
Antiretroviral – Integraseinhibitor		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich	Raltegravir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ Raltegravir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ Raltegravir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ Simeprevir AUC 0,89 (0,81-0,98)	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
	↔ Simeprevir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ Simeprevir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	
Antiretroviral – Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich	Efavirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ Efavirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ Efavirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ Simeprevir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ Simeprevir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ Simeprevir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (Induktion des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Efavirenz anzuwenden, da eine gemeinsame Anwendung zum Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von OLYSIO führen könnte
Rilpivirin 25 mg einmal täglich	Rilpivirin AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ Rilpivirin C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ Rilpivirin C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ Simeprevir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ Simeprevir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ Simeprevir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NNRTI (Delavirdin, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (CYP3A4-Enzyminduktion [Etravirin oder Nevirapin] oder -hemmung [Delavirdin])	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Delavirdin, Etravirin oder Nevirapin anzuwenden.
Antiretroviral – Nukleosidale- oder Nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (N(t)RTI)		
Tenofovir-Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich	Tenofovir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ Tenofovir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ Tenofovir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ Simeprevir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ Simeprevir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ Simeprevir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin)	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
Antiretroviral – Proteaseinhibitoren (PIs)		
Darunavir/Ritonavir[3] 800/100 mg einmal täglich	Darunavir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ Darunavir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ Darunavir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ Ritonavir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ Ritonavir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ Ritonavir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ Simeprevir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* Simeprevir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* Simeprevir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * Darunavir/Ritonavir + 50 mg Simeprevir im Vergleich zu 150 mg Simeprevir allein. (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Darunavir/Ritonavir anzuwenden.
Ritonavir[1] 100 mg zweimal täglich	Simeprevir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ Simeprevir C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ Simeprevir C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (starke Hemmung des CYP3A4-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Ritonavir anzuwenden.
Andere Ritonavir-geboosterte oder nicht-geboosterte HIV-PIs (z. B. Atazanavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)	Nicht untersucht. Veränderte Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (Induktion oder Hemmung des CYP3A-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit irgendeinem HIV-PI mit oder ohne Ritonavir anzuwenden.
Cobicistat-haltige Arzneimittel	Nicht untersucht. Signifikante Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Simeprevir sind zu erwarten. (starke Hemmung des CYP3A-Enzyms)	Es wird nicht empfohlen, OLYSIO zusammen mit Cobicistat-haltigen Arzneimitteln anzuwenden.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin 10 mg	Rosuvastatin AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ Rosuvastatin C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ Rosuvastatin C_{min} nicht untersucht (Hemmung des OATP1B1-Transporters)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Rosuvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen
Pitavastatin Pravastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pitavastatin und Pravastatin sind zu erwarten. (Hemmung des OATP1B1-Transporters)	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Pitavastatin- und Pravastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen
Atorvastatin 40 mg	Atorvastatin AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ Atorvastatin C_{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ Atorvastatin C_{min} nicht untersucht 2-OH-Atorvastatin AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-Atorvastatin C_{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-Atorvastatin C_{min} nicht untersucht (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der Hemmung von OATP1B1 durch Atorvastatin kann es zu erhöhten Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Atorvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Simvastatin 40 mg	Simvastatin AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ Simvastatin C_{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ Simvastatin C_{min} nicht untersucht Simvastatinsäure AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ Simvastatinsäure C_{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑	Bei gemeinsamer Anwendung mit OLYSIO die Simvastatin-Dosis sorgfältig einstellen, und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
	Simvastatinsäure C_{min} nicht untersucht (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	
Lovastatin	Nicht untersucht. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin sind zu erwarten. (Hemmung des OATP1B1-Transporters und/oder des CYP3A4-Enzyms)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit OLYSIO die Lovastatin-Dosis sorgfältig einstellen und die niedrigste notwendige Dosis anwenden, dabei die Sicherheit überwachen.
Fluvastatin	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol und Norethindron 0,035 mg einmal täglich/ 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ Ethinylestradiol C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ Ethinylestradiol C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ Norethindron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ Norethindron C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ Norethindron C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin 100 mg	Ciclosporin AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ Ciclosporin C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ Ciclosporin C_{min} nicht untersucht Aufgrund der Hemmung von OATP1B1 durch Ciclosporin kann es zu erhöhten Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit OLYSIO ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Ciclosporin wird empfohlen.
Tacrolimus 2 mg	Tacrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ Tacrolimus C_{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓	Bei gleichzeitiger Anwendung mit OLYSIO ist keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
	Tacrolimus C_{min} nicht untersucht Aufgrund der Hemmung von OATP1B1 durch Tacrolimus kann es zu erhöhten Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Tacrolimus wird empfohlen.
Sirolimus	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten oder leicht verminderten Plasmakonzentrationen von Sirolimus kommen.	Eine Überwachung der Blutkonzentrationen von Sirolimus wird empfohlen.
NARKOANALGETIKA		
Methadon[4] 30-150 mg einmal täglich, individuell eingestellte Dosis	R(-)-Methadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-)-Methadon C_{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-)-Methadon C_{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Buprenorphin Naloxon	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-5-HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Nicht untersucht. Es kann zu leicht erhöhten Konzentrationen der PDE-5-Hemmer kommen. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms) Aufgrund der leichten Hemmung von OATP1B1 durch Sildenafil kann es zu geringen Erhöhungen der Simeprevir-Konzentrationen kommen.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, in Dosen die zur Behandlung der erektilen Dysfunktion indiziert sind, angewendet wird. Eine Dosisanpassung des PDE-5-Hemmers kann erforderlich sein, wenn OLYSIO zusammen mit Sildenafil oder Tadalafil angewendet wird, die als Dauertherapie zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie angewendet werden. Es sollte erwogen werden, mit der niedrigsten Dosis des PDE-5-Hemmers zu beginnen und diesen nach Bedarf unter geeigneter klinischer Überwachung zu erhöhen.

Arzneimittel, nach Anwendungsgebieten	**Wirkung auf die Arzneimittelkonzentrationen** **Least Square Mean Ratios (90%-KI)**	**Empfehlung für die gemeinsame Anwendung**
SEDATIVA/ANXIOLYTIKA		
Midazolam Oral: 0,075 mg/kg Intravenös: 0,025 mg/kg	Oral: Midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ Midazolam C_{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ Midazolam C_{min} nicht untersucht Intravenös: Midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ Midazolam C_{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ Midazolam C_{min} nicht untersucht (leichte Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Die Plasmakonzentrationen von Midazolam waren bei intravenöser Verabreichung nicht verändert, da Simeprevir das hepatische CYP3A4 nicht hemmt. Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.
Triazolam (oral)	Nicht untersucht. Geringe Erhöhungen der Konzentrationen von Triazolam sind zu erwarten. (Hemmung des intestinalen CYP3A4-Enzyms)	Vorsicht ist geboten, wenn dieses Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite peroral zusammen mit OLYSIO angewendet wird.
STIMULANZIEN		
Methylphenidat	Nicht untersucht. Es ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Pfeilrichtung (↑=Anstieg, ↓=Abnahme, ↔=keine Änderung) für jeden pharmakokinetischen Parameter basiert auf dem 90%-Konfidenzintervall des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte, das innerhalb (↔), unter (↓) oder über (↑) dem 0,80-1,25-Bereich liegt.

[1] Diese Interaktionsstudie wurde mit einer höheren als der für Simeprevir empfohlenen Dosis durchgeführt, um die Maximalwirkung des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels zu bestimmen. Die Dosisempfehlung gilt für die empfohlene Dosis von 150 mg Simeprevir einmal täglich.

[2] Auf historischen Kontrollen basierender Vergleich. Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer vorläufigen pharmakokinetischen Teilstudie im Rahmen einer Phase-II-Studie mit 22 HCV-infizierten Patienten evaluiert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir wurde bisher noch nicht in einer Phase-III-Studie erwiesen.

[3] Die Simeprevir-Dosis in dieser Interaktionsstudie betrug 50 mg bei Anwendung in Kombination mit Darunavir/Ritonavir, dagegen 150 mg in der nur mit Simeprevir behandelten Gruppe.

[4] Die Wechselwirkung zwischen Simeprevir und dem Arzneimittel wurde in einer pharmakokinetischen Studie mit opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Substitutionstherapie evaluiert.

* Ketoconazol: weitere ATC-Klassifikation steht noch aus.

AUC=Area Under Curve; C_{max}=Maximale Konzentration; C_{min}=Minimale Konzentration; EKG=Elektrokardiogramm; KI=Konfidenzintervall; P-gp=P-Glykoprotein

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

OLYSIO hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Kombination von OLYSIO mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Zu den möglichen Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sind auch die Fachinformationen für diese gemeinsam angewendeten Arzneimittel zu beachten.

Sicherheitsprofil:

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Anwendung mit Peginterferon alfa und Ribavirin

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, die nicht vorbehandelt waren, oder nach Versagen einer vorhergehenden Interferon-Therapie mit oder ohne Ribavirin, basiert auf gepoolten Daten von 2 klinischen Phase-IIb-Studien (Studien C205 und C206) und 3 klinischen Phase-III-Studien (Studien C208, C216 und HPC3007). Die gepoolten Daten aus den Phase-IIb- und Phase-III-Studien umfassten 1.486 Patienten, die Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten (davon erhielten 924 Patienten Simeprevir 150 mg einmal täglich für 12 Wochen), und 540 Patienten, die Placebo sowie Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den gepoolten Phase-III-Sicherheitsdaten war die Mehrzahl der berichteten Nebenwirkungen mit Simeprevir während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir von Schweregrad 1 bis 2. Über Nebenwirkungen von Schweregrad 3 oder 4 wurde bei 3,1% der Patienten berichtet, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten im Vergleich zu 0,5% der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 0,3% der mit Simeprevir-behandelten Patienten berichtet (hiervon 2 Ereignisse mit stationär behandlungsbedürftiger Photosensitivitätsreaktion), dagegen bei keinem der Patienten, die Placebo zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten.

In den ersten 12 Behandlungswochen waren die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq$ 5%) Nausea, Hautausschlag, Pruritus, Dyspnoe, Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut und Photosensitivitätsreaktion (siehe Abschnitt 4.4).

Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Behandlung bei 0,9% der Patienten, die Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhielten, abgebrochen.

Das Sicherheitsprofil von Simeprevir ist bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-4 bzw. –Genotyp-1-Infektion vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-33 aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit geordnet aufgelistet: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000).

Tabelle 3-33: Nebenwirkungen von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion (gepoolte Phase III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse)

Systemorganklasse	**Häufigkeitskategorie**	**Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin N=781**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr häufig	Dyspnoe*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig häufig	Nausea Obstipation
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	erhöhtes Serumbilirubin*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig häufig	Hautausschlag*, Pruritus* Photosensitivitätsreaktion*
*Weitere Einzelheiten siehe im nachstehenden Abschnitt.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hautausschlag und Pruritus

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurden Hautausschlag und Pruritus bei 21,8% bzw. 21,9% der mit Simeprevir behandelten Patienten beobachtet, dagegen bei 16,6% bzw. 14,6% der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Die meisten Ereignisse mit Hautausschlag und Pruritus bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2). Ein Hautausschlag oder Pruritus von Grad 3 trat bei 0,5% bzw. 0,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten auf. Wegen Hautausschlag oder Pruritus wurde Simeprevir bei 0,8% bzw. 0,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten abgesetzt, dagegen bei 0,3% bzw. bei keinem der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten.

Erhöhte Blutbilirubinwerte

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurde ein „erhöhter Blutbilirubinwert“ bei 7,4% der mit Simeprevir behandelten Patienten berichtet, dagegen bei 2,8% der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Bei 2% und 0,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten wurde über einen „erhöhten Blutbilirubinwert“ von Grad 3 bzw. 4 berichtet (gepoolte Phase-III-Studien). Wegen eines „erhöhten Blutbilirubinwertes“ wurde Simeprevir nur selten abgesetzt (0,1%; n=1). Der Anstieg der direkten und indirekten Bilirubinwerte

während der Anwendung von Simeprevir zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin war im Allgemeinen nicht mit Erhöhungen der Lebertransaminaseaktivitäten verbunden; die Werte normalisierten sich nach Behandlungsende.

Photosensitivitätsreaktionen

Während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir wurden Photosensitivitätsreaktionen bei 4,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten beobachtet, dagegen bei 0,8% der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Die meisten Photosensitivitätsreaktionen bei den mit Simeprevir behandelten Patienten waren von leichtem oder mittlerem Schweregrad (Grad 1 oder Grad 2); bei 0,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten traten schwere Reaktionen, die eine stationäre Behandlung erforderten, auf (siehe Abschnitt 4.4).

Dyspnoe

Während der ersten 12 Behandlungswochen mit Simeprevir wurde eine Dyspnoe bei 11,8% der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, dagegen bei 7,6% der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien). Es wurden nur Ereignisse von Schweregrad 1 und 2 beobachtet, keines dieser Ereignisse führte zum Absetzen eines der Studienarzneimittel. Bei Patienten >45 Jahre wurde eine Dyspnoe bei 16,4% der mit Simeprevir behandelten Patienten angegeben, im Vergleich zu 9,1% der mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten (alle Schweregrade; gepoolte Phase-III-Studien).

Laborwertveränderungen

Im Hinblick auf Hämoglobin, neutrophile Granulozyten oder Thrombozyten bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Die Laborwertveränderungen, die bei den mit Simeprevir behandelten Patienten mit höherer Inzidenz als bei den mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten auftraten, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 3-34: Behandlungsbedingte Laborwertveränderungen (WHO-Toxizitätsgrade 1 bis 4), die unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin mit höherer Inzidenz beobachtet wurden (gepoolte Phase III-Studien C208, C216 und HPC3007; erste 12 Behandlungswochen; Intent-To-Treat-Analyse)

Laborparameter	**WHO-Toxizitätsbereich**	**Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin N=781 N (%)**
Klinische Chemie		
Alkalische Phosphatase		
Grad 1	≥1,25 bis ≤2,50 x ULN	26 (3,3%)
Grad 2	>2,50 bis ≤5,00 x ULN	1 (0,1%)
Hyperbilirubinämie		
Grad 1	≥1,1 bis ≤1,5 x ULN	208 (26,7%)
Grad 2	>1,5 bis ≤2,5 x ULN	143 (18,3%)
Grad 3	>2,5 bis ≤5,0 x ULN	32 (4,1%)
Grad 4	>5,0 x ULN	3 (0,4%)
ULN=Upper Limit of Normal (oberer Normwert)		

Anwendung in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin

In Studie HPC2002, in der Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin untersucht wurde, ergaben sich keine neuen oder anderen sicherheitsrelevanten Ergebnisse als die unter Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin beobachteten. Die während der 12-wöchigen Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (>10%) waren Fatigue (25%), Kopfschmerzen (21%), Nausea (17%), Insomnie (14%) und Pruritus (11%). Patienten, die Ribavirin in Kombination mit Simeprevir und Sofosbuvir erhielten, zeigten einen Anstieg der Häufigkeiten (>10%) von Hautausschlag (15%) und Anämie (11%) im Vergleich zu Patienten, die kein Ribavirin erhielten (4% bzw. 0%). Als weitere ausgewählte unerwünschte Ereignisse wurden Photosensitivitätsreaktionen (7% bei Patienten unter Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir gegenüber 6% bei Patienten unter Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin) sowie erhöhte Bilirubinwerte (0% versus 9%) berichtet.

Andere besondere Patientengruppen

Patienten mit HIV-1-Koinfektion: Das Sicherheitsprofil von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit oder ohne HIV-1-Koinfektion vergleichbar.

Leberfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Simeprevir-Verfügbarkeit signifikant erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Mit steigender Plasmakonzentration von Simeprevir wurde ein Trend zu einer höheren Inzidenz erhöhter

Bilirubinkonzentrationen beobachtet. Die Erhöhungen der Bilirubinkonzentrationen waren nicht mit sicherheitsrelevanten Leberbefunden assoziiert.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurde eine erhöhte Anämieinzidenz berichtet.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die Erfahrungen beim Menschen mit einer Überdosierung von Simeprevir sind begrenzt. Bei gesunden Erwachsenen, die Einzeldosen bis zu 600 mg oder 5 Tage lang einmal tägliche Dosen bis zu 400 mg erhielten, sowie bei HCV-infizierten erwachsenen Patienten, die 4 Wochen lang 200 mg einmal täglich erhielten, entsprachen die Nebenwirkungen den Beobachtungen in klinischen Studien bei der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen eine Überdosierung von OLYSIO. Im Falle einer Überdosierung von Simeprevir wird empfohlen, die üblichen supportiven Maßnahmen einzuleiten, z. B. Überwachung des klinischen Zustands des Patienten.

Infolge der hohen Proteinbindung von Simeprevir ist eine effektive Entfernung mittels Dialyse unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft

Schwangerschaft und Kontrazeption

OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Die Gegenanzeigen und Warnhinweise bezüglich Schwangerschaft und Kontrazeption für die gemeinsam angewendeten Arzneimittel gelten auch für ihre Anwendung in Kombination mit OLYSIO.

Ribavirin kann Fehlbildungen bis hin zum Tod des Fetus verursachen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Simeprevir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). OLYSIO darf während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko rechtfertigt. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da OLYSIO zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der CHC angewendet werden muss, gelten die Gegenanzeigen und Warnhinweise für diese Arzneimittel auch bei ihrer Anwendung in Kombination mit OLYSIO (siehe Abschnitt 4.3).

Bei allen gegenüber Ribavirin exponierten Tierspezies wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher muss äußerst sorgfältig darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter und ihre Partner sowie Patienten und ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung mit Ribavirin und für den in der Fachinformation für Ribavirin angegebenen Zeitraum nach Abschluss der Behandlung mit Ribavirin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Simeprevir oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OLYSIO verzichtet werden soll/die Behandlung mit OLYSIO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Es ist nicht bekannt, ob Simeprevir oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Bei Verabreichung an säugende Ratten wurde Simeprevir aufgrund der Ausscheidung von Simeprevir über die Milch im Plasma gesäugter Ratten nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OLYSIO verzichtet werden soll/die Behandlung mit OLYSIO zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Simeprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (B-C) der Summary of Products Characteristics (SmPC) (Janssen-Cilag International NV, 2014b) entnommen:

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

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

Die mit Bezug auf Annex II der SmPC genannten Konditionen zu den Bedingungen und Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind im Folgenden aufgelistet. Es ergeben sich keine weiteren Details, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risk-Management-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR (Periodic Safety Update Report) und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU-Risk-Management-Plan ist Bestandteil der Unterlagen bei Zulassungsantragsstellung. U. a. sind in diesem Dokument Angaben zu Pharmakovigilanzaktivitäten – unterteilt in routinemäßige bzw. ggf. Erfordernisse von zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungsaktivitäten enthalten.

Im Folgenden wird die Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung mit Bezug auf den aktuellen RMP (V1.6, Stand 20. März 2014) (Janssen-Cilag GmbH, 2014) aufgelistet, sowie die sich auf die Veröffentlichung des European Public Assessment Reports beziehende Zusammenfassung der entsprechenden Risiken.

Ergänzend ist die Studienplanung gemäß RMP der Vollständigkeit halber tabellarisch dargestellt.

Tabelle 3-35: Tabellarische Auflistung der weiteren geplanten und laufenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Datum der Einreichung des Zwischen- bzw. Abschlussberichtes (geplant oder vorliegend)**
C212 Studie / Interventionelle klinische Studie. Open-label Phase III Studie mit dem Ziel die Sicherheit, die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Triple-Therapie (TMC435 plus PegIFNα-2a (Pegasys®) und Ribavirin (Copegus®)) in chronisch mit HCV Genotyp 1/HIV-1 koinfizierten Patienten zu evaluieren. Kategorie 3	Ziel ist es die Dauer des virologischen Ansprechens (sustained virological response, SVR) und die Sequenzänderungen in der RNA des Hepatitis C Virus (HCV) im Falle eines Therapieversagens in HCV/HIV koinfizierten Patienten zu evaluieren.	Wichtiges potenzielles Risiko/Entwicklung von Arzneimittelresistenzen.	gestartet	Abschlussbericht: 3Q2014
HPC2002 Studie / Interventionelle klinische Studie. Eine explorative randomisierte open-label Phase IIa Studie, die die Wirksamkeit und die Sicherheit einer 12- oder 24-wöchigen Therapie mit TMC435 in Kombination mit PSI-7977, mit und ohne Ribavirin, in chronischen Hepatitis C Genotyp 1-infizierten Patienten bevor nicht Ansprechend auf die Peginterferon/ Ribavirin-Therapie oder therapienaive HCV-Patienten untersucht.	Ziel ist es das Risiko der Entwicklung einer Arzneimittelresistenz assoziiert mit Verwendung eines Therapieregimes bei dem mehr als ein direkt antiviral-wirkende Arzneimittel ohne Peginterferon alfa und mit bzw. ohne Ribavirin eingesetzt werden. Ziel ist es die Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir, in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Peginterferon alfa und Ribavirin als	Wichtiges potenzielles Risiko/Entwicklung von Arzneimittelresistenzen. Fehlende Informationen/ OLYSIO + andere Arzneimittel als Peginterferon alfa und Ribavirin.	gestartet	Abschlussbericht: 1Q2015

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Datum der Einreichung des Zwischen- bzw. Abschlussberichtes (geplant oder vorliegend)**
Kategorie 3	Teil eines Interferon-freien Regimes zu untersuchen.			
HPC3011 Studie/ Interventionelle klinische Studie. Eine open-label einarmige Phase III Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Verträglichkeit von TMC435 in Kombination mit PegIFNα-2a (Pegasys®) und Ribavirin (Copegus®) in therapienaiven oder bereits vorbehandelten chronisch mit HCV Genotyp-4 infizierten Patienten zu evaluieren. Kategorie 3	Ziel ist es, die Dauer des virologischen Ansprechens (SVR) und die Sequenzänderungen in der RNA des HCV im Falle eines Therapieversagens in Patienten infiziert mit HCV Genotyp-4 zu untersuchen.	Wichtiges potenzielles Risiko/ Entwicklung von Arzneimittelresistenzen.	gestartet	Abschlussbericht: 1Q2015
C213 Studie/ Interventionelle klinische Studie. Open-label Phase III Studie TMC435 in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin in Patienten infiziert mit HCV Genotyp-1, die entweder bereits in der Placebogruppe der Phase II/III TMC435 Studien (C201, C205, C206, C208, C216 oder HPC3007) involviert waren oder bereits eine kurze Therapie (bis zu 14	Ziel ist es das Risiko der Entwicklung einer Arzneimittelresistenz in den Patienten zu evaluieren, die bereits mit den direkt antiviral-wirkenden Arzneimitteln vorbehandelt waren. Ziel ist es die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen Therapie mit Simeprevir 150 mg in Kombination Peginterferon alfa	Wichtiges potenzielles Risiko/ Entwicklung von Arzneimittelresistenzen. Fehlende Informationen/ Anwendung in Patienten, die bereits mit einem HCV Proteaseinhibitor oder anderem direkt antiviral-wirkende Arzneimittel vorbehandelt waren.	gestartet	Abschlussbericht: 2Q2016

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Datum der Einreichung des Zwischen- bzw. Abschlussberichtes (geplant oder vorliegend)**
Tage) mit dem direkt antiviral-wirkende Arzneimittel gegen Hepatitis C Infektion in einer bestimmten Tibotec[b]-gesponserten Studie Phase I erhalten haben. Kategorie 3	und Ribavirin in Patienten zu untersuchen, die bereits eine kurze Therapie mit einem direkt antiviral-wirkende Arzneimittel erhalten haben.			
HPC3002 Studie/ 3-Jahre Follow-up Studie Eine prospektive 3-Jahre Follow-up Studie mit Patienten, die bereits in der Phase IIb oder Phase III Studie mit TMC435 gegen Hepatitis C Infektion behandelt wurden. Kategorie 3	Ziel ist es Sequenzänderungen in der NS3/4A Region des HCV über die Zeit zu untersuchen, bei Patienten, die bereits mit Simeprevir in den Phase IIb oder Phase III Studien behandelt wurden, und die nachgewiesene messbare HCV RNA-level bis zur letzten Untersuchung der vorherigen Studie vorwiesen. Ziel ist es die Häufigkeiten der späten Rückfälle und Sequenzänderungen in der NS3/4A Region des HCV zu ermitteln, in Patienten, die mit Simeprevir in vorherigen Phase IIb oder Phase III Studien therapiert wurden, und die nicht nachweisbare HCV RNA-level beibehalten haben,	Wichtiges potenzielles Risiko/ Entwicklung von Arzneimittelresistenzen.	gestartet	Abschlussbericht: 3Q2017

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Datum der Einreichung des Zwischen- bzw. Abschlussberichtes (geplant oder vorliegend)**
	bis zur letzten geplanten Untersuchung der vorherigen Studie.			
In-vitro Untersuchung Kategorie 3	Ziel ist es, das in-vitro Hemmungs-potenzial von Simeprevir auf humane OCT2, BCRP und OATP1B3-Systeme zu untersuchen	Wichtiges potenzielles Risiko/ Entwicklung von Arzneimittelinteraktion.	geplant	Abschlussbericht: 1Q2015
Studie HPC3017/ Interventionelle klinische Studie. Eine randomisierte, multizentrische, open-label Phase III Studie, die die Wirksamkeit und die Sicherheit eines 12- oder 8-wöchigen Therapieregimes von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir in therapienaiven oder bereits vorbehandelten chronisch mit HCV Genotyp-1 infizierten Patienten ohne Zirrhose untersucht. Kategorie 3	Ziel ist es die Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir, in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Peginterferon alfa und Ribavirin als Teil eines Interferon-freien Regimes zu untersuchen.	Fehlende Informationen/ OLYSIO + andere Arzneimittel als Peginterferon alfa und Ribavirin.	geplant	Abschlussbericht: 3Q2016
Studie HPC3018 Eine multizentrische, open-label, einarmige Phase III Studie, die die Wirksamkeit und die Sicherheit eines 12-wöchigen Therapieregimes von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir in therapienaiven oder bereits vorbehandelten	Ziel ist es die Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir, in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Peginterferon alfa und Ribavirin als Teil eines Interferon-freien Regimes zu untersuchen.	Fehlende Informationen/ OLYSIO + andere Arzneimittel als Peginterferon alfa und Ribavirin.	geplant	Abschlussbericht: 3Q2016

Studie / Aktivität, Titel und Kategorie (1-3)	**Ziel**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Status (geplant, gestartet)**	**Datum der Einreichung des Zwischen- bzw. Abschlussberichtes (geplant oder vorliegend)**
chronisch mit HCV Genotyp-1 infizierten Patienten mit Zirrhose untersucht. Kategorie 3				
Eine Studie/Teilstudie in mit HCV Genotyp-4 infizierten Patienten. Die Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapie von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir in Patienten infiziert mit HCV Genotyp-4 soll in einer separaten Studie oder in einer zusätzlichen Kohorte der HPC3018-Studie untersucht werden.	Ziel ist es die Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir, in Kombination mit anderen Arzneimitteln als Peginterferon alfa und Ribavirin als Teil eines Interferon-freien Regimes zu untersuchen.	Fehlende Informationen/ OLYSIO + andere Arzneimittel als Peginterferon alfa und Ribavirin.	geplant	Abschlussbericht: 3Q2016

TMC435=Tibotec Medicinal Compound 435; vs=versus; PegIFNα-2a/2b=Peginterferon alfa-2a/2b; HIV-1=Humanes Immunodefizienz Virus Typ 1; HCV(-4)=Hepatitis C Virus (Genotyp 4); RBV=Ribavirin; DAA=direct-acting antiviral; SVR=sustained virologic response

[a] Studie wurde unter der Verantwortung von Bristol-Myers Squibb durchgeführt.

[b] Jetzt benannt als: Janssen Research & Development.

[c] Studie wurde unter der Verantwortung von Idenix Pharmaceuticals durchgeführt.

Tabelle 3-36: Tabellarische Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
wichtige identifizierte Risiken		
Photosensitivitätsreaktionen	Die Fachinformation (FI) (im Abschnitt 4.4) führt unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaß-nahmen“ Photosensitivität auf, einschließlich Bedeutung für die Patienten geeignete Sonnenschutzmaßnahmen während der Behandlung mit OLYSIO zu ergreifen. Die FI in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) listet Photosensitivitätsreaktionen als häufige Nebenwirkung von OLYSIO in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin auf.	Keine
Hautausschlag	Die FI (im Abschnitt 4.4) führt unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ Hautausschlag auf.	Keine
wichtige potenzielle Risiken		
Entwicklung einer Arzneimittelresistenz	Die FI (im Abschnitt 4.2) führt unter „Dosierung und Art der Anwendung“ bzw. im Abschnitt 4.4 Informationen für die genaue Anwendung von OLYSIO auf und weist darauf hin, dass die Therapie mit OLYSIO mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der Hepatitis C angewendet werden muss über einen Zeitraum von 12 Wochen. Dieser Abschnitt weist zudem darauf hin, dass im Falle einer Kombinations-behandlung von OLYSIO mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit Genotyp 1a, diese Patienten auf das Vorliegen des Virus NS3 Q80K-Poymorphismus getestet werden sollen vor Therapiebeginn. Abschnitt 4.4 der FI (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaß-nahmen für die Anwendung) weist darauf hin, dass OLYSIO nicht als Monotherapie angewendet werden darf. Darüber hinaus informiert Abschnitt 4.4, über den Effekt bei Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus auf die SVR Raten wenn Patienten mit OLYSIO in Kombination mit anderen Arzneimitteln behandelt werden. Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der FI diskutiert die	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Resistenzeigenschaften in der Zellkultur und in klinischen Studien, die Persistenz resistenzassoziierter Substitutionen, Auswirkungen von HCV-Polymorphismen auf das Ansprechen der Behandlung und Kreuzresistenz.	
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (≥3 bis <18 Jahren).	Abschnitt 4.2 der FI (Dosierung und Art der Anwendung) und Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO in Kindern unter 18 Jahren nicht untersucht wurde. Es stehen keine Daten zur Verfügung. Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der FI enthält Informationen von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in pädiatrischen Altersklassen von 3 bis unter 18 Jahren bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C.	Keine
Anwendung bei älteren Patienten (>65 Jahre)	Abschnitt 4.2 und 5.2 der FI weisen darauf hin, dass es nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO in Patienten >65 Jahre gibt. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Abschnitt 4.2 weist darauf hin, dass keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei Patienten älter als >75 Jahre vorliegen. Abschnitt 5.2 gibt an, dass das Alter (18-73 Jahre) keinen klinisch-relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Simeprevir hat	Keine
Anwendung bei Schwangeren / Anwendung während der Stillzeit	Abschnitt 4 und Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) weisen darauf hin, dass die Gegenanzeigen und Warnhinweise für Schwangerschaft, Stillzeit und Verhütung der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel auch für OLYSIO gelten. Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) informiert darüber, dass keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit OLYSIO bei Schwan-geren vorliegen. Studien an Tieren haben reproduktive Effekte gezeigt. Es wird darauf hingewiesen, dass Patientinnen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft OLYSIO nur anwenden sollen, wenn der Nutzen höher als das Risiko ist. Patientinnen im gebärfähigen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Alter müssen eine effektive Kontrazeption betreiben. Extreme Sorgfalt zur Verhinderung einer Schwangerschaft muss darauf verwendet werden, dass Patientinnen und ihre Partner eine entsprechende Kontrazeption anwenden. Weiterhin wird betont, dass eine Entscheidung darüber getroffen werden muss, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit OLYSIO verzichtet werden soll/die Behandlung mit zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind, als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.	
Anwendung bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung oder dekompensierter Lebererkrankung	Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2 der FI weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung von OLYSIO in Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktions-störung (Child-Pugh-Klasse A oder B) notwendig ist. Die Simeprevir-Exposition ist signifikant erhöht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) und es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO in HCV-infizierten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) wurde nicht untersucht; daher ist besondere Vorsicht geboten, wenn OLYSIO bei HCV-infizierten Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung verschrieben wird. Referenziert wird auf die Produktinformationen anderer Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO verabreicht werden.	Keine
Anwendung bei Patienten mit eGFR <30 mL/min/1.73 m^2	Abschnitt 4.2 und 5.2 weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassung von OLYSIO in Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung notwendig ist. Erhöhte Simeprevir Expositionen wurden beobachtet bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei HCV-infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR unter 30 mL/min) oder terminale Niereninsuffizienz, einschließlich dialysepflichtiger Patienten nicht untersucht. Da Simeprevir stark proteingebunden ist es unwahrscheinlich, dass Simeprevir durch Dialyse in signifikantem Maße entfernt	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	werden kann. Referenziert wird auf die Produktinformationen anderen Arzneimittel, die in Kombination mit OLYSIO verabreicht werden.	
Anwendung bei Patienten mit Organtransplantat	Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO bei organtransplantierten Patienten nicht untersucht wurde. Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) gibt Informationen zur gleichzeitigen Gabe von OLYSIO mit Immunsuppressiva.	Keine
Anwendung bei Patienten mit HCV/HBV Koinfektion	Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von OLYSIO zur Behandlung der HCV-Infektion bei mit HBV koinfizierten Patienten nicht untersucht wurde.	Keine
Anwendung bei Patienten, die bereits mit einem HCV-Proteaseinhibitor oder anderen direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln gegen HCV behandelt wurden	Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass es keine klinischen Daten, bei der Anwendung von OLYSIO bei vorbehandelten Patienten, die nicht auf die vorherige HCV-NS3/4A-Therapie angesprochen haben, vorliegen.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen	Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass die Koadministration von OLYSIO mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450 3A (CYP3A) mäßig oder stark induzieren oder hemmen, wird nicht empfohlen, da dies zu einer signifikant niedrigeren oder höheren Exposition gegenüber Simeprevir führen könnte. Abschnitt 4.5 listet Arzneimittel auf, die mit OLYSIO „mit Vorsicht“ oder „dürfen nicht“, „benötigen eine Dosisanpassung“ oder „ benötigen klinische Überwachung“ angewendet werden.	Keine
OLYSIO+ andere Arzneimittel als Peginterferon alfa und Ribavirin	Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) weist darauf hin, dass OLYSIO in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten indiziert ist. Verweise auf die Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 sind vorhanden Abschnitt 4.4 weist darauf hin, dass eine interferon-freie Therapie mit Simeprevir nicht in Phase-3-Studien untersucht wurde, einschließlich der optimalen Therapiedauer. Eine interferon-freie Therapie mit OLYSIO soll nur bei Patienten durchgeführt werden,	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	die eine interferon-freie Therapie nicht vertragen oder die für eine solche nicht geeignet sind, und bei denen eine Behandlung dringend ist. OLYSIO sollte nur mit anderen antiviral wirkenden Arzneimitteln angewendet werden soweit der Nutzen die Risiken übersteigt. Es liegen keine Daten vor, die die gleichzeitige Anwendung von OLYSIO zusammen mit Telaprevir oder Boceprevir unterstützen. Bei diesen HCV-Proteaseinhibitoren ist eine Kreuzresistenz nicht ausgeschlossen und somit eine gleichzeitige Gabe nicht empfohlen.	
FI=Fachinformation; HCV=Hepatitis C-Virus; HBV=Hepatitis B-Virus; CYP=Cytochrome P450; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate; SmPC=Summary of Product Characteristics; EU-European Union; PBRER= Periodic Benefit-Risk Evaluation Report		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Außer den bereits in Abschnitt 3.4.1 erwähnten Hinweisen bestehen keine weiteren abweichenden Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von OLYSIO.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem RMP sowie dem Anhang II der Summary of Product Charakteristics (SmpC) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

[1] Janssen-Cilag GmbH. 2014. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) OLYSIO® (Simeprevir) (Version 1.6).
[2] Janssen-Cilag International NV 2014a. Fachinformation Olysio® 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.
[3] Janssen-Cilag International NV 2014b. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Anhang II.