

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

*Daclatasvir (Daklinza)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 3 A**

*Behandlung der chronischen Infektionen mit dem  
Hepatitis C-Virus bei Erwachsenen 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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	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 .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	115
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	117
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	117
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	147
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	148
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	148
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	151
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	152
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	152

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht über die gängigsten Fibrose-Staging Scores .....	17
Tabelle 3-2: Umrechnung der FibroTest-Ergebnisse in Fibrose-Staging Scores.....	18
Tabelle 3-3: Child-Turcotte-Pugh-Score.....	19
Tabelle 3-4: In Deutschland zugelassene Behandlungen der chronischen HCV-Infektion.....	22
Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C Seromarkern nach Geschlecht und Altersgruppen in Prozent (95%-Konfidenzintervall) .....	31
Tabelle 3-6: Entwicklung der Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (Fallmeldungen laut IfSG seit 2004) .....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-8: Verteilung der Patienten mit cHCV-Infektion auf die verschiedenen Genotypen .....	37
Tabelle 3-9: Verteilung der Patienten mit cHCV-Infektion auf die verschiedenen Genotypen, ohne Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion.....	38
Tabelle 3-10: Berechnung der TVR-Versagerquote .....	39
Tabelle 3-11: Berechnung der BOC-Versagerquote .....	39
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	88
Tabelle 3-19: 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).....	89
Tabelle 3-20: Berechnung der Anzahl der verbrauchten Packungen.....	100
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient .....	103
Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten in der GKV .....	106
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	111

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 149

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HCV-Infektion.....	14
Abbildung 2: Hepatitis C Erstdiagnosen pro 100.00 Einwohner nach Alter und Geschlecht (Datenstand 1. März 2014).....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AST	Aspartataminotransferase
BCRP	Brustkrebs-Resistenzprotein
BOC	Boceprevir
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DAA	direkt antiviral wirkenden Substanzen (direct acting antivirals, DAAs)
DCV	Daclatasvir
DDD	Defined Daily Doses
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DRUCK-Studie	<u>D</u> rogen und <u>c</u> hronische Infektions <u>k</u> rankheiten in Deutschland
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN(a)	Interferon (alfa)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL	Interleukin
INR	Internationalisierte Normalisierte Ratio (International Normalized Ratio, INR)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
NS	Nicht-Strukturprotein (nonstructural (protein), NS)
OATP	organische Anionentransporter-Polypeptide
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polmyerese chain reaction, PCR)
PEG	Pegyliert
P-gp	P-Glykoprotein
RBV	Ribavirin

RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SVR <sub>(12,24)</sub>	dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) (12 oder 24 Wochen nach Therapieende)
TVR	Telaprevir

### 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.*

Daklinza<sup>®</sup> (Daclatasvir, DCV) ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) bei Erwachsenen zugelassen (Bristol-Myers Squibb, 2014). Das vorliegende Dokument bezieht sich auf die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Für HCV-Genotyp 1 (Therapie-naive Patienten oder Patienten nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung) die Triple-Therapie mit einem Proteaseinhibitor (Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR)) in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa (PEG-IFNa) und Ribavirin (RBV).
- Für HCV-Genotyp 2, 3 und 4 die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV.
- Für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten nach Versagen einer BOC- oder TVR-basierten Triple-Therapie, "Abwartendes Beobachten".

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 31.03.2014 unter der Vorgangsnummer 2014-B-010 stattgefunden (G-BA, 2014). Dabei wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Für Genotyp 1 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie (Kombination aus PEG-IFNa und RBV) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (BOC oder TVR), PEG-IFNa und RBV). Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.
- Für Genotyp 2-6 (Therapie-naive und -erfahrene Patienten) die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV.

*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 Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird weitgehend gefolgt.

Für die Behandlung der HCV-Genotyp 1-Infektion wurde vom G-BA die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV oder die Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Wahl gestellt. Die in den Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierung, der Therapiedauer und Prognosefaktoren sind laut G-BA für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Aktuelle Leitlinien empfehlen die Triple-Therapie für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, da diese signifikant von der Triple-Therapie profitieren (Sarrazin et al., 2012; Sarrazin et al., 2014). Zudem wurde der Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie mit Boceprevir und Telaprevir vom G-BA gegenüber der dualen Therapie ein Zusatznutzen bestätigt (G-BA, 2012a; G-BA, 2012b). Prognosen für die individuelle Evaluation der Suszeptibilität gegenüber der dualen Kombinationstherapie werden primär anhand des virologischen Ansprechens während der Therapie gegeben. Zu Faktoren, die vor Beginn einer antiviralen Therapie eine günstige Prognose für ein Ansprechen auf eine duale Therapie abgeben, gehören die Abwesenheit einer fortgeschrittenen Fibrose, ein HCV-RNA-Wert unter 600.000 bis 800.000 IU/ml, sowie ein günstiger Interleukin (IL)28B-Genotyp (Sarrazin et al., 2012). In der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie AI444040 mit HCV-Genotyp 1 infizierten Patienten hatte die Mehrheit der Patienten einen HCV- Ribonukleinsäure (RNA)-Wert von  $\geq 800.000$  IU/ml vor Beginn der antiviralen Therapie und nur etwa ein Fünftel der Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, die in dieser Studie für 12 Wochen mit der Kombination von DCV und Sofosbuvir (SOF) behandelt wurden, hatten den günstigen IL28B-CC Genotyp. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass bei der Therapie mit hochpotenten antiviralen Substanzen die Berücksichtigung von prädiktiven Faktoren keine starke Bedeutung hat (Schneider und Sarrazin, 2014). Auch in Hinblick auf die längere Behandlungsdauer der dualen Therapie im Vergleich zur PI-basierten Therapie und den damit verbundenen erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen ist der Einsatz der dualen Therapie bei Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion kaum vertretbar. Aus den hier dargestellten Gründen wird für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor, PEG-IFNa und RBV) gewählt.

Für die Gruppe der HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten macht der G-BA hinsichtlich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Unterschied zwischen Therapie-naiven und Therapie-erfahrenen Patienten. Daclatasvir ist für die Behandlung sowohl von Therapie-naiven als auch von Therapie-erfahrenen Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion zugelassen. Letzteres beinhaltet zum einen Patienten die mit einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Therapie behandelt wurden und zum anderen Patienten die mit einer Proteaseinhibitor-basierten Triple-Therapie behandelt wurden. Hinsichtlich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für HCV-Genotyp 1-infizierte Patienten, bei denen eine Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie versagt hat, weicht die Auffassung von BMS von der des G-BA ab. Gemäß aktueller Literatur wird in diesen Patienten eine Re-Therapie nicht empfohlen (Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013; Pfeiffer und Sarrazin, 2014). Da es im Falle eines Triple-Therapieversagens in den meisten Fällen zur Selektion Resistenz-assoziiertes Varianten kommt und sich das Resistenzprofil von BOC und TVR beinahe vollständig überlappt (Macartney et al., 2014), ist ein Wechsel der beiden Substanzen bei einem Therapieversagen nicht sinnvoll (Sarrazin et al., 2010). Zudem ist das Nicht-Ansprechen auf eine vorangegangene BOC- oder TVR-basierte Triple-Therapie mit einer niedrigen IFN-Sensitivität assoziiert, wodurch IFN-freie Kombinationstherapien die einzige Möglichkeit für eine effektive Behandlung darstellen. Die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV bietet daher ebenso keine effektive Behandlungsoption (Pfeiffer und Sarrazin, 2014). Für Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie steht derzeit keine Standardtherapie zur Verfügung (Manns, 2014). Da für diese Patientenpopulation keine Therapieoption besteht, wird in diesem Dossier "abwartendes Beobachten" als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. "Abwartendes Beobachten", also das aktive Überwachen ohne kurative Therapie, wird eingesetzt, um die Nebenwirkungen einer antiviralen Therapie zu vermeiden und eine mögliche Verschlechterung zu überwachen.

Entsprechend dem Beratungsprotokoll wird darauf hingewiesen, dass eine Zulassung für die Genotypen 5 und 6 nicht vorliegt (Bristol-Myers Squibb, 2014).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für Daklinza<sup>®</sup> sowie dem Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

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

- [1] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [2] G-BA 2012a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir § 35a SGB V.
- [3] G-BA 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Boceprevir.
- [4] G-BA. 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutz V, Beratungsanforderung 2014-B-010
- [5] Gonzalez-Moreno, J. & Payeras-Cifre, A. 2013. Hepatitis C virus infection: looking for interferon free regimens. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 825375.
- [6] Macartney, M. J., Irish, D., Bridge, S. H., et al. 2014. Telaprevir or boceprevir based therapy for chronic hepatitis C infection: Development of resistance-associated variants in treatment failure. *Antiviral research*, 105C, 112-117.
- [7] Manns, M. 2014. Adäquate Vergleichstherapie der HCV-Infektion. Expertenmeinung.
- [8] Pfeiffer, K.-H. & Sarrazin, C. 2014. *Re-Therapie nach Tripleversagen, was ist zu beachten?* [Online]. Adresse: <http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2013-2/1-re-therapie-nach-tripleversagen-was-ist-zu-beachten.shtml> [Aufgerufen am 14.04.2014].
- [9] 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, 289-351.
- [10] 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, 57-72.
- [11] Sarrazin, C., Buggisch, P., Hinrichsen, H., et al. 2014. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. *Z Gastroenterol*, 52, 311-313.
- [12] Schneider, M. D. & Sarrazin, C. 2014. Therapien bei Hepatitis C. *Gastroenterologie up2date*, 10, 95-112.

## **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.*

### **Ursachen der Erkrankung**

Hepatitis C ist eine Erkrankung der Leber, die durch eine Infektion mit HCV ausgelöst wird (World Health Organization, 2014). HCV ist ein Einzelstrang-RNA-Virus der Gattung Hepacivirus in der Familie der Flaviviridae (Simmonds et al., 2005). Aufgrund der ausgeprägten genetischen Heterogenität des Virus wird dieser nach Genotypen klassifiziert. Es werden sechs HCV-Hauptgenotypen unterschieden, die sich in 30-35% der Nukleotide im Genom unterscheiden. Jeder dieser Genotypen wird wiederum in zahlreiche Subtypen (bezeichnet mit a, b, c etc.) aufgegliedert, die sich in 20-25% der Nukleotide im Genom unterscheiden (Simmonds, 2004; Simmonds et al., 2005). Die HCV-Genotypen und -Subtypen unterscheiden sich in ihrer geografischen Prävalenz. HCV-Genotyp 1 tritt weltweit auf und ist der vorherrschende Genotyp in Europa, Nord-Amerika und Japan, wohingegen im Mittleren Osten und Nord-Afrika der Genotyp 4 überwiegt. Genotyp 5 tritt fast ausschließlich in Südafrika auf und Genotyp 6 ist vorrangig in Asien vertreten (Simmonds, 2004; Manns und von Hahn, 2013). Der in Deutschland häufigste HCV-Genotyp ist Genotyp 1, gefolgt von den Genotypen 3 und 2 (Antaki et al., 2009; Cornberg et al., 2011; Negro und Alberti, 2011).

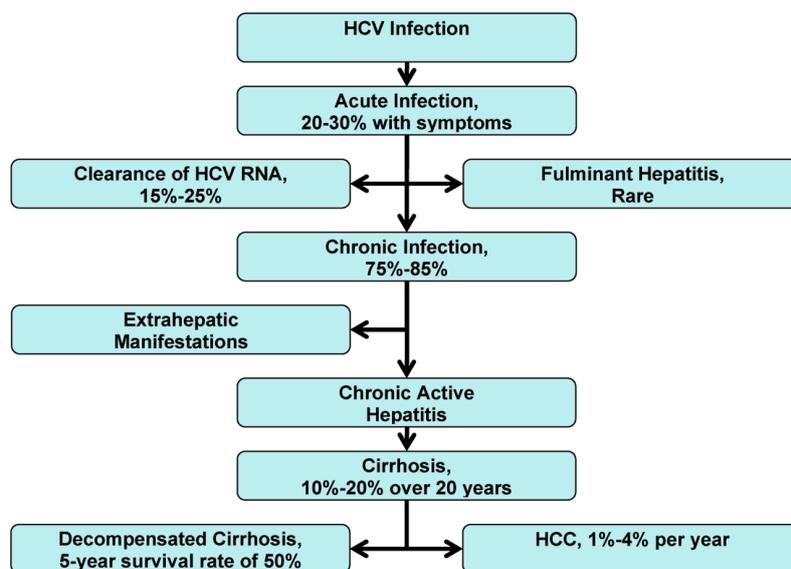
### **Übertragung**

Die Übertragung des Virus erfolgt hauptsächlich parenteral über kontaminiertes Blut. Verschiedene Übertragungswege kommen hierbei in Frage, wie Nadeltausch bei intravenösem Drogengebrauch, mangelnde Sorgfalt bei Tätowierungen, Transfusion mit kontaminierten Blutprodukten, Sexualkontakte, perinatale Übertragung und weitere Gelegenheiten, bei welchen es zum Kontakt mit Blut kommen kann (Robert Koch-Institut (RKI), 2014c).

Die Übertragungswege haben sich im Verlauf der letzten Jahrzehnte verändert. Bis zur Einführung flächendeckender Testung von Blutprodukten auf HCV in den späten 80er Jahren waren in entwickelten Ländern kontaminierte Blutprodukte die häufigste Ursache für die Übertragung von HCV (Cornberg et al., 2011). Aktuell wird als Hauptrisikofaktor die gemeinsame Benutzung kontaminierter Injektionsnadeln bei intravenösem Drogengebrauch betrachtet. In Entwicklungsländern scheinen auch der Mangel an Einwegspritzen und -nadeln ein Risiko darzustellen (Lauer und Walker, 2001). An zweiter Stelle steht die Übertragung in der Gruppe der homosexuellen Männer, insbesondere bei Männern, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind (Robert Koch-Institut (RKI), 2013b; Robert Koch-Institut (RKI), 2014c). In Deutschland ist die Inzidenzrate (2012) bei Männern (7,7/100.000 Einwohner) fast doppelt so hoch wie bei Frauen (4,4/100.000 Einwohner), mit einem Inzidenzgipfel im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter (Robert Koch-Institut (RKI), 2013b).

## Verlauf der Erkrankung

Die Inkubationszeit einer HCV-Infektion beträgt 2 bis 26 Wochen (Robert Koch-Institut (RKI), 2014c). Eine spontane Viruselimination und Ausheilung ist selten. Bei der großen Mehrheit der Patienten verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch und bleibt daher von den Betroffenen meist unbemerkt. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Viruselimination hängt von vielen Faktoren wie dem Alter bei Infektion, Geschlecht, Viruslast und Koinfektionen mit HIV oder Hepatitis B-Virus (HBV) ab. (Shepard et al., 2005; Grebely et al., 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Der natürliche Verlauf der Erkrankung ist in Abbildung 1 dargestellt.



Quelle (Chen und Morgan, 2006)

Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HCV-Infektion

Nur in etwa 25% der infizierten Patienten entwickelt sich eine akute Hepatitis, deren Symptome vor allem Gelbsucht, Unwohlsein und Übelkeit sind. Die Infektion wird in bis zu 85% der Patienten chronisch (über die 26. Woche der Inkubationszeit hinaus). Die chronische Infektion äußert sich meist in milden, uncharakteristischen Beschwerden, wie Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenksbeschwerden (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Oftmals sind diese Erkrankungen die einzigen Symptome einer chronischen HCV-Infektion (Mauss et al., 2013). Extrahepatische Manifestationen treten in etwa 30-40% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion auf. Zu diesen gehören hämatologische Manifestationen, autoimmune Erkrankungen, Nierenerkrankungen, dermatologische Erkrankungen sowie Diabetes mellitus (Zignego et al., 2007). Von den chronisch infizierten Patienten entwickeln ca. 15-20% eine Leberzirrhose. Die Progression zur Leberzirrhose ist abhängig von Faktoren wie Geschlecht, Alter bei der Infektion und Ausmaß des Alkoholkonsums (Lauer und Walker, 2001; Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Personen mit Leberzirrhose weisen ein signifikant

erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) auf. Eine italienische Arbeitsgruppe bezifferte das HCC Risiko bei HCV-positiven Patienten als um das 17-fache erhöht im Vergleich zu HCV-negativen Personen (Donato et al., 2002). Jährlich entwickeln etwa 3-6% der Patienten mit einer Zirrhose eine Leberdekomensation und etwa 1-4% entwickeln HCC. Weltweit werden 25% aller HCC-Fälle mit HCV in Verbindung gebracht (Montalto et al., 2002).

In Abwesenheit einer antiviralen Therapie sterben etwa 70-90% der Patienten mit einer HCV-bedingten Leberzirrhose aufgrund von Leberkomplikationen, wie HCC oder Leberversagen (Toshikuni et al., 2014).

Der Verlauf der chronischen Hepatitis C, und damit das Fortschreiten der Leberschädigung, ist individuell verschieden. Virusspezifische Parameter scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis C zu besitzen. Die folgenden patientenspezifischen Faktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf ungünstig und fördern die Zirrhose-Entstehung:

- Alter: rasches Fortschreiten der Lebererkrankung bei Patienten über 40 bis 55 Jahren; niedriges Risiko für Progress bei Kindern
- Geschlecht: bei Frauen kommt es deutlich häufiger zu einer spontanen HCV-Elimination als bei Männern (Grebely et al., 2014)
- chronischer Alkoholkonsum
- Koinfektion mit HIV oder HBV
- deutlich erhöhte Transaminasen ( $>3 - 5 \times$  oberer Normwert)
- Vorliegen einer Steatose
- chronische Hämodialyse
- Genotyp IL28B: Patienten mit Genotyp IL28B-CC haben bei Behandlung mit PEG-IFNa/RBV etwa zweifach höhere Ausheilungsraten als Patienten mit dem weniger günstigen Genotyp IL28B-CT oder IL28B-TT (Grebely et al., 2014). Beim Einsatz hochpotenter antiviraler Therapien hat dieser prädiktive Faktor jedoch keinen starken Einfluss auf die Heilungsraten (Schneider und Sarrazin, 2014).

## Diagnose

Erster Schritt in der Diagnostik der HCV-Infektion ist die Bestimmung von HCV-Antikörpern im Blut (Serum). Der Antikörper-Nachweis erfolgt mit einem Immunassay-Nachweisverfahren, dem so genannten ELISA-Test (enzyme-linked immuno-sorbent assay), wobei zu beachten ist, dass die Antikörperbildung frühestens nach 7-8 Wochen einsetzt. Bei Immunkompromittierten, HIV-Infizierten und Dialyse-Patienten können anti-HCV-Antikörper fehlen, sodass zusätzlich eine HCV-RNA-Bestimmung erfolgen

sollte (Sarrazin et al., 2010; Robert Koch-Institut (RKI), 2014c). Der HCV-Antikörper-Nachweis kann nicht zwischen einer akuten, chronischen oder ausgeheilten Erkrankung unterscheiden. Bei einem positiven HCV-Antikörper-Test oder bei negativem Testergebnis bei Verdacht auf eine akute Infektion erfolgt der direkte Virus-Nachweis durch spezielle molekularbiologische Verfahren, wie die Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR (Pawlotsky, 2002)). Die Bestimmung der Viruslast und des Genotyps ist nur relevant, wenn eine Therapie geplant wird. Ist der erste Befund negativ, sind also keine Viren nachweisbar, wird die PCR im Abstand von drei Monaten wiederholt (Robert Koch-Institut (RKI), 2005b). Lässt sich abermals kein Virus nachweisen, gilt die Infektion auch bei weiterhin bestehendem positivem Antikörpernachweis als ausgeheilt, sofern keine krankheits- oder therapiebedingte Immunsuppression vorliegt. In diesen Fällen müssten sich noch weitere Kontrollen anschließen (Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Zur Erstdiagnose einer HCV-Infektion gehören neben der virologisch-serologischen Diagnostik auch Untersuchungen hinsichtlich des Vorhandenseins von Komorbiditäten, wie Alkoholismus, Koinfektion mit HIV oder HBV, Autoimmunität oder genetische oder metabolische Lebererkrankungen. Zur Diagnostik sowie zur weiteren Überwachung bei chronischer Hepatitis C gehören außerdem die Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) und des Fibroseausmaßes (Staging), sowie der Ausschluss einer Leberzirrhose und eines HCC (Robert Koch-Institut (RKI), 2014c).

### **Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien**

Das Stadium der Lebererkrankung äußert sich histologisch als zunehmende Fibrosierung des Organs und im Endstadium als Leberzirrhose. Die Leberbiopsie stellt den diagnostischen Goldstandard zur Evaluation des Fibrorestadiums dar (Stauber, 2009). Zur Standardisierung der pathologischen Bewertung wurden verschiedene histologische Scoring-Systeme für Leberbiopsien vorgeschlagen. Diese bewerten die entzündliche Aktivität (Grading) und den fibrotischen Umbau des Organs (Staging).

In der Literatur existieren unterschiedliche Fibrose-Scoringssysteme, wobei die Bewertung des Fibrorestadiums auf einer 5-stufigen Skala (F0–F4; Hepatitis-Activity (HAi)-Score, Score nach Knodell (Knodell et al., 1981), Scheuer (Desmet et al., 1994) bzw. METAVIR (The French METAVIR Cooperative Study Group, 1994) oder auf einer 7-stufigen Skala (F0–F6) nach Ishak (Ishak et al., 1995) am häufigsten ist. Dabei wird der Fibrose-Staging Score F4 (bzw. F5 bis F6 des Ishak-Scores) als Zirrhose bezeichnet. Rot markierte Fibrose-Staging Scores werden als schwere, orange markierte als moderate und grün markierte als minimal Fibrose eingestuft.

Tabelle 3-1: Übersicht über die gängigsten Fibrose-Staging Scores

Score	Hepatitis-Activity	Metavir	Scheuer	Knodell	Ishak
F0	Keine Fibrose	Keine Fibrose	keine Faservermehrung	Keine Fibrose	Keine Fibrose
F1	milde/gering-gradige Fibrose	portale Faservermehrung	portale Faservermehrung keine Septen	portale Faservermehrung	Faservermehrung einiger Portalfelder mit oder ohne kurze Septen
F2	mäßiggradige Fibrose	portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen	inkomplette oder komplette portoportale Septen; erhaltene Architektur	keine Definition	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne kurze Septen
F3	schwere/hoch-gradige Fibrose	zahlreiche Septen ohne Zirrhose	septenbildende Faservermehrung Mit Architektur-störung, kein Anhalt Für kompletten zirrhotischen Umbau	portoportale oder portozentrale Septenbildung	portale Faservermehrung mit portoportalen Septen
F4	Zirrhose	Zirrhose	wahrscheinliche oder definitive Zirrhose	Zirrhose	portale Faservermehrung mit ausgeprägten portoportalen oder portozentralen Septen
F5					ausgeprägte Septenbildung (portoportal oder portozentral) mit einzelnen Knoten (inkomplette Zirrhose)
F6					wahrscheinliche oder definitive Zirrhose

Neben der invasiven Leberbiopsie bieten sich alternativ diverse nicht-invasive Fibrotests an. Hierzu gehören neben direkten Fibrosetests, welche den Serumspiegel von extrazellulären Matrixproteinen messen, die beim fibrotischen Prozessen vermehrt abgelagert werden (z. B. Hyaluronsäure oder Fibrometer), und physikalischen Methoden wie speziellen Verfahren zur Messung der Lebersteifigkeit (Elastographie) auch verschiedene indirekte Fibrosetests, welche auf einer Kombination von Routinelaborwerten basieren, die verschiedene Aspekte der Leberfunktion reflektieren. Zu diesen gehören beispielsweise die Alaninaminotransferase

(ALT)/Aspartataminotransferase (AST) Ratio (AAR), AST-to-Platelet-Ratio Index (APRI) oder der FibroTest (Stauber, 2009).

Die Ergebnisse des FibroTests können in die gängigen histologischen Klassifikationen umgerechnet werden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Umrechnung der FibroTest-Ergebnisse in Fibrose-Staging Scores

<b>FibroTest</b>	<b>METAVIR Fibrosis stage estimate</b>	<b>Knodell Fibrosis stage estimate</b>	<b>Ishak Fibrosis stage estimate</b>
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

Quelle: modifiziert nach (Poynard et al., 2004)

### Zirrhosegrad

Für die Einteilung in Zirrhose-Stadien werden entweder der Child-Turcotte-Pugh (CTP)- oder der Model of End-Stage Liver Disease (MELD)-Score herangezogen. Der CTP-Score klassifiziert die Leberzirrhose in Abhängigkeit von klinischen Aszites (Bauchwassersucht) und Enzephalopathien (Schädigung/Veränderungen des Gehirns) und laborchemischen Parametern (Bilirubin, Albumin und Prothrombin) (siehe Tabelle 3-3). Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die drei verschiedenen CTP-Stadien A bis C (Child A mit 5-6 Punkten; Child B mit 7-9 Punkten und Child C mit 10-15 Punkten) (Ghany et al., 2011). Bei Patienten im Stadium B und C befindet sich die Leber in einem dekompensierten Zustand. Patienten mit einer dekompensierten Leber sind in ihren Behandlungsoptionen eingeschränkt, so wird eine IFN-basierte Therapie bei diesen Patienten nicht mehr empfohlen bzw. stellt eine Ausnahmesituation dar (Sarrazin et al., 2010). Die Überlebensrate ist mit CTP-Stadium C am geringsten (Probst et al., 1995).

Tabelle 3-3: Child-Turcotte-Pugh-Score

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Serum Bilirubin mg/dl</b>	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
<b>Serum Albumin g/dl</b>	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
<b>Prothrombin Zeit INR (Blutgerinnungszeit)</b>	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3
<b>Aszites</b>	Keine	Leicht kontrollierbar	Kaum kontrollierbar
<b>Enzephalopathie</b>	Keine	Minimal	Koma (fortgeschritten)
INR: International Normalized Ratio Quelle: modifiziert nach (Ghany et al., 2011)			

Der MELD-Score wird insbesondere bei Patienten, die eine Transplantation benötigen, angewendet. Der Score errechnet sich aus den drei Laborparametern Blutgerinnungszeit (Internationalisierte Normalisierte Ratio (International Normalized Ratio, INR)), Kreatinin und Bilirubin und wird wie folgt berechnet (Kamath et al., 2007):

$$MELD\text{-Score} = 9,57 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3,78 \times \ln(\text{Bilirubin}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 6,43$$

Je höher der MELD-Score, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, binnen drei Monaten ohne Transplantation zu sterben. Mit diesem Verfahren werden Patienten, die eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, auf der Leberwarteliste zu sterben, eher für eine Lebertransplantation zugeteilt (Kamath et al., 2007).

### Therapieziel

Das Ziel der Therapie der chronischen HCV ist die Elimination des Virus und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Als primäres Behandlungsziel wird hierzu die Erreichung eines dauerhaften virologischen Ansprechens (Sustained Virological Response, SVR) angestrebt (Sarrazin et al., 2010), definiert als nicht-nachweisbare HCV-RNA entweder 12 Wochen (SVR<sub>12</sub>) oder 24 Wochen (SVR<sub>24</sub>) nach Beendigung der Therapie. In Langzeitstudien bis zu 7 Jahren mit PEG-IFNa und RBV konnte gezeigt werden, dass eine SVR bei 99% der Patienten dauerhaft anhält und daher mit einer Heilung des Patienten gleichzusetzen ist (Giannini et al., 2010; Pearlman und Traub, 2011). Ähnlich wie nach einer dualen Therapie mit PEG-IFNa und RBV bleibt auch nach einer Triple-Therapie mit einer direkt antiviral wirkenden Substanz (DAA) die SVR dauerhaft bestehen (Rutter et al., 2013). Patienten, die eine SVR erreichen, haben ein signifikant reduziertes Risiko für eine Progression der Erkrankung, Entwicklung einer Leberdekomensation und eines HCC (Singal et al., 2010a; Singal et al., 2010b; Pearlman und Traub, 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013; Manns et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Eine Vielzahl an Studien zeigt, dass das Erreichen einer SVR mit einer signifikanten Reduktion der leberbezogenen Mortalität assoziiert ist. In diesen Studien, mit Nachbeobachtungszeiten von bis zu 15 Jahren, war in Patienten, die nach antiviraler Therapie eine SVR erreichten, die Mortalitätsrate signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten ohne

SVR (Backus et al., 2011; Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013). In einer Langzeitstudie mit einer maximalen Beobachtungszeit bis zu 20 Jahren blieben alle Patienten HCV-RNA negativ und die Überlebensrate lag bei 99% (Morisco et al., 2013). Eine chronische HCV-Infektion geht oftmals mit einer Vielzahl an extrahepatischen Manifestationen sowie Abgeschlagenheits- und Müdigkeitszuständen (Fatigue) einher, die die Lebensqualität der Patienten nachhaltig beeinträchtigen können. Es wurde gezeigt, dass das Erreichen einer SVR nach antiviraler Therapie mit einer verminderten Fatigue und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist (Arora et al., 2006; Kauf et al., 2012; Isaacs et al., 2013; Lee und Friedman, 2014). Metabolische Komplikationen wie Insulinresistenz oder Diabetes mellitus Typ 2 sind häufige Begleit- oder Folgeerkrankungen einer chronischen HCV-Infektion (Younossi et al., 2013). Klinische Studien zeigen, dass das Erreichen einer SVR mit einem verringertem Diabetes-Risiko einhergeht (Pearlman und Traub, 2011). Zudem wurde gezeigt, dass die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und damit verbundene Kosten nach einer antiviralen Therapie durch das Erreichen einer SVR deutlich reduziert wird (Innes et al., 2011; Manos et al., 2013). Das Erreichen einer SVR kann mit der Ausheilung der HCV-Infektion gleichgesetzt werden (Giannini et al., 2010; Alberti, 2011; Fujiwara et al., 2013; Schmidt et al., 2013; Lee und Friedman, 2014), da diese mit einer verminderten Mortalität und Morbidität sowie einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden ist.

In einer Analyse gepoolter Daten von Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsregimen, Behandlungsdauern und HCV-Genotypen konnte gezeigt werden, dass SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> miteinander korrelieren (Chen et al., 2013). In Patienten mit SVR<sub>12</sub> wurde mit 98%-iger Sicherheit auch eine SVR<sub>24</sub> erreicht (positiver prädiktiver Wert). In 99% der Patienten mit einer SVR<sub>24</sub> lag auch eine SVR<sub>12</sub> vor (negativer prädiktiven Wert (Chen et al., 2013)). In einer Studie mit über 500 Patienten, die mit einer dualen Therapie aus PEG-IFNa und RBV behandelt wurden, war bei 99% der Patienten mit einer SVR<sub>24</sub> bereits 12 Wochen nach Behandlungsende keine HCV-RNA mehr nachweisbar (Martinot-Peignoux et al., 2010). Die hohe Konkordanz zwischen SVR<sub>12</sub> und SVR<sub>24</sub> konnte auch nach Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit RBV oder RBV und PEG-IFNa gezeigt werden (Gilead Sciences Inc., 2014).

Zusammenfassend lassen die Daten den Schluss zu, dass das Erreichen einer SVR sowohl 12 Wochen nach Therapieende als auch 24 Wochen nach Therapieende mit einer Ausheilung der Virusinfektion gleichzusetzen ist.

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit SOF umfasst erwachsene Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion. Zu dieser Population gehören sowohl Therapie-naive Patienten als auch Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene HCV-Therapie. Letztere Patientenpopulation beinhaltet sowohl Patienten mit einem Versagen auf eine nicht Proteaseinhibitor-basierte Therapie als auch

Patienten mit einem Versagen auf eine Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie. Des Weiteren umfasst die Zielpopulation für DCV/SOF Therapie-naive Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion ohne Zirrhose.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV umfasst Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 2-Infektion sowie Patienten mit HCV-Genotyp 1- oder 4-Infektion und Zirrhose.

Für die Behandlung mit DCV/SOF/RBV umfasst die Zielpopulation Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion mit einem Versagen auf eine vorangegangene HCV-Therapie und/oder mit Zirrhose.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit DCV in Kombination mit PEG-IFNa und RBV sind Patienten mit einer chronischen HCV-Genotyp 4-Infektion.

Nicht zur Zielpopulation DCV-basierter Behandlungen gehören Patienten, die mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) oder dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) koinfiziert sind, sowie Patienten mit dekompensierter Zirrhose.

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

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

Derzeitig in Deutschland zugelassene Therapieoptionen für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: In Deutschland zugelassene Behandlungen der chronischen HCV-Infektion

	Genotyp					
	1	2	3	4	5	6
<b>IFN-haltige Therapien</b>						
PEG-IFNa/RBV	x	x	x	x	x	x
PEG-IFNa/RBV/BOC	x	-	-	-	-	-
PEG-IFNa/RBV/TVR	x	-	-	-	-	-
PEG-IFNa/RBV/SOF	x	-	x	x	x	x
PEG-IFNa/RBV/DCV	-	-	-	x	-	-
PEG-IFNa/RBV/SMV	x	-	-	x	-	-
<b>IFN-freie Therapien</b>						
SOF/RBV	x*	x	x	x*	x*	x*
DCV/SOF/RBV	x	x	x	x	-	-
DCV/SOF	x	x	x	x	-	-
SMV/SOF (+/-RBV)	x*	-	-	x*	-	-

\* Nur bei Patienten bei denen IFN nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist (Patienten die auf eine Lebertransplantation warten).  
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; IFN: Interferon; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.

### Behandlung der HCV-Genotyp 1-Infektion

Lange Zeit galt die duale Therapie aus PEG-IFNa und RBV als Standardtherapie der chronischen HCV-Infektion für alle HCV-Genotypen. Diese unspezifisch wirkende Therapie wurde für Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion durch die Zulassung der DAA BOC und TVR in Kombination mit PEG-IFNa und RBV im Jahr 2011 zu einer Triple-Therapie ergänzt. Seit dem Jahr 2014 stehen mit SOF und Simeprevir (SMV) in Kombination mit PEG-IFNa und RBV weitere Therapieoptionen für die HCV-Genotyp 1-Infektion zur Verfügung. IFN-freie Therapien mit SOF in Kombination mit SMV und/oder RBV sind nur bei Patienten zugelassen, die auf eine Lebertransplantation warten oder eine IFN-Unverträglichkeit aufweisen. Trotz der Zulassung von BOC, TVR, SOF und SMV gibt es nach wie vor Patientengruppen, die mit den vorhandenen Therapieoptionen nicht, oder nicht ausreichend effektiv, behandelt werden können. Neueste Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften raten dazu, auf BOC- und TVR-haltige Triple-Therapien zu verzichten und nebenwirkungsärmere und mit kürzeren Behandlungsdauern verbundene Therapien zu nutzen (Sarrazin et al., 2014a; Sarrazin et al., 2014b). Zudem sind die Basis der meisten zugelassenen Therapieoptionen mit PEG-IFN und RBV Medikamente, welche mit hohen Nebenwirkungsraten und einer damit einhergehenden erhöhten Inzidenz von Therapieabbrüchen assoziiert sind. Die Kombination aus DCV und SOF bietet diesen Patienten eine neue effektive und sichere Therapieoption. In Patienten ohne Zirrhose ist

zudem die Dauer der Therapie mit DCV und SOF mit 12 Wochen deutlich kürzer als 24- oder 48-wöchige Therapien mit PEG-IFNa/RBV-haltigen Regimen.

### ***Triple-Therapieversager***

Die duale Therapie mit PEG-IFNa/RBV sowie die SMV-haltige Therapie (in Kombination mit SOF oder PEG-IFNa/RBV) ist nur für die Anwendung in Therapie-naiven Patienten oder Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit IFN (pegyliert oder nicht pegyliert) mit oder ohne RBV angesprochen haben, zugelassen. Für SOF-, BOC- oder TVR-basierte Triple-Therapien wird in den entsprechenden Fachinformationen keine Einschränkung auf die Art der Vorbehandlung gemacht, jedoch liegen nur Daten für Patienten vor, die mit der dualen Therapie vorbehandelt wurden. Die Therapie mit DCV und SOF wurde sowohl in Therapie-naiven Patienten als auch in Patienten, bei denen eine vorangegangene Proteaseinhibitor-basierte Triple-Therapie versagt hat, untersucht.

Etwa 20-30% der Patienten, die mit einer BOC- oder TVR-basierten Triple-Therapie behandelt werden, sprechen nicht auf die Therapie an und benötigen eine Re-Therapie (Jacobson et al., 2011; Poordad et al., 2011). Im Falle eines Triple-Therapieversagens kommt es in den meisten Fällen zu einer Selektion von Resistenz-assoziierten Varianten (Resistance Associated Variants, RAVs) gegen Nicht-Strukturprotein (NS) 3A/4A Proteaseinhibitoren (Macartney et al., 2014). Da sich das Resistenzprofil von TVR und BOC fast vollständig überlappt, ist ein Wechsel der beiden Substanzen bei einem Therapieversagen nicht sinnvoll (Sarrazin et al., 2010). Auch andere in der Entwicklung befindliche DAA, die NS3A/4A als pharmakologischen Angriffspunkt haben, weisen Kreuzresistenzen gegenüber TVR und BOC auf. Eine erneute Therapie mit einem NS3A/4A-Inhibitor sollte in Patienten mit einem Versagen auf eine vorangegangene NS3A/4A-Inhibitor basierte Triple-Therapie nicht durchgeführt werden (Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Eine unmittelbare Re-Therapie dieser Patienten ist daher nur mit einem DAA sinnvoll, welches einen anderen pharmakologischen Angriffspunkt hat. Zudem ist das Nicht-Ansprechen auf eine vorangegangene BOC- oder TVR-basierte Triple-Therapie mit einer niedrigen IFN-Sensitivität assoziiert, wodurch IFN-freie Kombinationstherapien die einzige Möglichkeit für eine effektive Behandlung darstellen. Eine effektive Strategie bietet daher die Kombination aus zwei DAA, die außerhalb der NS3A/4A-Protease wirken (Pfeiffer und Sarrazin, 2014).

Der dringende therapeutische Bedarf an Behandlungsoptionen für Triple-Therapieversager wird durch die Kombination von DCV mit SOF gedeckt. Durch die Behandlung mit dieser Wirkstoffkombination werden in Patienten mit einem Triple-Therapieversagen SVR-Raten von 100% erzielt (Bristol-Myers Squibb, 2013; Sulkowski et al., 2014). Diese Kombinationstherapie bietet demnach Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, die auf eine vorangegangene BOC- oder TVR-basierte Triple-Therapie nicht angesprochen haben, eine neue effektive Behandlungsoption.

### ***Patienten mit Kontraindikationen***

Pegyliertes Interferon ist nach wie vor die Basis der meisten zugelassenen Therapieoptionen der HCV-Genotyp 1-Infektion. IFN-freie Therapien umfassen die Therapie mit SOF in

Kombination mit DCV, sowie SOF in Kombination mit SMV und/oder RBV. Die kombinierte Therapie mit SOF und RBV oder SOF und SMV (mit oder ohne RBV) ist jedoch nur bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten oder eine IFN-Unverträglichkeit aufweisen, zugelassen. Ribavirin war bis zur Zulassung von DCV und SMV Bestandteil der dualen Therapie und aller Triple-Therapien.

Die Anwendung von PEG-IFNa und RBV ist durch eine Vielzahl an absoluten und relativen medizinischen und psychiatrischen Kontraindikation eingeschränkt (Talal et al., 2013). Zu den Gegenanzeigen einer RBV-Therapie gehören schwere und stark schwächende Begleiterkrankungen, schwere Herzkrankheiten, chronische Niereninsuffizienz, Kreatinin-Clearance <50 ml/Minute und/oder Dialysepflicht, schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose, Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie) sowie unbehandelte schwere psychiatrische Begleiterkrankungen (Roche Pharma AG, 2012; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b). Dieselben Gegenanzeigen gelten auch für eine PEG-IFNa-Therapie. Zusätzlich ist die Anwendung von PEG-IFNa durch Gegenanzeigen wie Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankungen, unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung, Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems und bei kombinierter Gabe mit Telbivudin limitiert (Roche Pharma AG, 2013; MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus den USA mit über 45.000 HCV-infizierten Patienten wurde gezeigt, dass etwa 17% der HCV-Patienten mindestens eine Kontraindikation gegen PEG-IFNa und/oder RBV aufweisen (Talal et al., 2013).

Die IFN-freie Behandlung der HCV-Genotyp 1-Infektion mit SOF und RBV oder SOF und SMV (mit oder ohne RBV) ist nur für Patienten, die eine IFN-Intoleranz aufweisen bzw. bei denen eine IFN-Behandlung nicht geeignet ist, oder für Patienten, bei denen eine Behandlung dringend ist bzw. auf eine Lebertransplantation warten, zugelassen (Gilead Sciences Inc., 2014; Janssen-Cilag GmbH, 2014). Patienten, die aufgrund fehlender Kontraindikationen gegenüber PEG-IFNa für eine PEG-IFN-haltige Therapie infrage kommen, sind daher weiterhin den schweren Nebenwirkungen dieser Therapie ausgesetzt. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass es bei etwa 10-15% der Patienten zu Therapieabbrüchen aufgrund von schweren Nebenwirkungen kommt (Sulkowski et al., 2011).

Zu den auf die IFNa Therapie zurückzuführenden Nebenwirkungen gehören grippeartige Symptome, Hautirritationen, Verdauungsstörungen, Schilddrüsendysfunktion, Thrombozytopenie und Neutropenie sowie Depression (Sarasin-Filipowicz, 2010). Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Psychose oder Suizidalität wurden ebenfalls berichtet. Neben Müdigkeit sind psychiatrische Nebenwirkungen die Hauptursache für einen Therapieabbruch (Gazdag et al., 2013). Eine der häufigsten Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit RBV zurückzuführen ist, ist hämolytische Anämie, welche vor allem in den ersten Wochen der Therapie auftritt und von der etwa ein Drittel der behandelten Patienten betroffen ist (Gish, 2006; Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund der Anämie die Dosis von RBV reduziert werden (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). Das Auftreten einer Anämie kann einen negativen Einfluss

auf die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und Therapie-Adhärenz haben, wodurch der Therapieerfolg gefährdet werden kann (Jacobson et al., 2012). Die Gabe von Erythropoetin, wie in einigen klinischen Studien vorgesehen, ist in Deutschland nicht zur Behandlung einer HCV-Therapie-assoziierten Anämie zugelassen. Bei behandlungsbedürftigen Anämien ist eine Bluttransfusion in Erwägung zu ziehen.

Im Vergleich zur dualen Therapie zeigt sich unter der BOC- oder TVR-basierten Triple-Therapie eine signifikant erhöhte Inzidenz von Therapieabbrüchen aufgrund von schweren Nebenwirkungen. So führt im Vergleich zur dualen Therapie die Triple-Therapie zu einer erhöhten Rate an Anämie und Hautausschlägen (D'Ambrosio und Colombo, 2013; Park et al., 2013). Zudem wurden Rote-Hand-Briefe jeweils für BOC (Wechselwirkungen) und TVR (Hautbezogene Nebenwirkungen) seitens der Zulassungsbehörde initiiert (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2012; Janssen-Cilag GmbH, 2013b). Für Patienten mit guten prognostischen Faktoren für eine SVR wird daher nach wie vor die duale Therapie aus PEG-IFNa und RBV aufgrund der durch den Zusatz eines DAA erhöhten Nebenwirkungsrate empfohlen (European Association for the Study of the Liver, 2014). Jedoch geht auch die Therapie mit PEG-IFNa und RBV mit einer hohen Rate an unerwünschten Nebenwirkungen einher, die teilweise schwerwiegend sind und die Patienten in ihrer Lebensqualität einschränken (siehe oben).

Die Kombinationstherapie von DCV mit SOF ist mit einer sehr niedrigen Rate an Nebenwirkungen verbunden. Die häufigsten Nebenwirkungen unter dieser Therapie stellen Kopfschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit dar. Schwerwiegende Ereignisse oder Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die einzigen Kontraindikationen einer DCV/SOF-Kombination stellt eine Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder eine Komedikation mit starken Induktoren von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) oder P-Glykoprotein (P-gp) dar (Bristol-Myers Squibb, 2014; Gilead Sciences Inc., 2014). Durch die Zulassung der Kombinationstherapie mit SOF und DCV steht nun allen Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion eine gut verträgliche PEG-IFNa- und RBV-freie Therapie zur Verfügung, unabhängig davon, ob IFN-Kontraindikationen vorliegen.

### ***Patienten mit HCV-Genotyp 1a***

HCV-Genotyp 1 hat weltweit die höchste Prävalenz, wobei in Europa vorrangig der Subtyp 1b und in den USA vorrangig der Subtyp 1a zu finden ist (Hnatyszyn, 2005). Die Bedeutung des HCV-Genotyps für den natürlichen Verlauf der Hepatitis C wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (Wedemeyer et al., 2012). So scheint der HCV Genotyp 1b mit einer höheren Chronifizierungsrate und einem aggressiveren Verlauf im Vergleich zu anderen Genotypen in Verbindung zu stehen (Hnatyszyn, 2005). Für eine antivirale Behandlung weist der HCV-Genotyp 1b jedoch eine höhere genetische Resistenzbarriere auf als Genotyp 1a. Patienten mit HCV-Genotyp 1a besitzen dadurch ein signifikant höheres Resistenz- und Breakthrough-Risiko im Vergleich zu Patienten mit einer HCV-Genotyp 1b-Infektion (Sarrazin et al., 2012).

Die duale Therapie der HCV-Infektion mit PEG-IFNa und RBV erzielt SVR-Raten von 55% in Genotyp 1a und 43% in Genotyp 1b (Pellicelli et al., 2012). Insgesamt ist auch für die Proteaseinhibitoren BOC und TVR die Resistenzbarriere beim Genotyp 1a geringer als beim Genotyp 1b (Kieffer et al., 2012). So erzielt eine TVR-basierte Triple-Therapie SVR-Raten von 71% in Patienten mit HCV-Genotyp 1a und 79% in Patienten mit HCV-Genotyp 1b (Gonzalez-Moreno und Payeras-Cifre, 2013). Durch die BOC-basierte Triple-Therapie werden SVR-Raten von 43% in HCV-Genotyp 1a- und 27% in HCV-Genotyp 1b-infizierten Patienten erreicht (Hofer und Ferenci, 2012).

Durch die Therapie mit SMV in Kombination mit PEG-IFNa und RBV werden bei Therapie-naiven Patienten SVR-Raten von 75% bei Vorliegen einer HCV-Genotyp 1a-Infektion und 85% bei einer HCV-Genotyp 1b-Infektion erreicht. Die Wirksamkeit der Therapie in HCV-Genotyp 1a-infizierten Patienten ist vom Vorliegen des NS3-Q80K-Polymorphismus bei Behandlungsbeginn abhängig. Liegt der NS3-Q80K-Polymorphismus bei Therapiebeginn vor, so werden deutlich geringere SVR-Raten erreicht als bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a-Infektion ohne Q80K-Polymorphismus (58% versus 84%). Aus diesem Grund wird ein Screening auf Q80K-Polymorphismus bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a empfohlen. Bei Patienten mit HCV-Genotyp 1a und nachgewiesenem Q80K-Polymorphismus oder Nichtdurchführbarkeit des Screenings ist eine Alternativtherapie in Erwägung zu ziehen (Janssen-Cilag GmbH, 2014).

Die Therapie mit dem NS5B-Inhibitor SOF mit PEG-IFNa und RBV erzielt ebenso unterschiedliche SVR-Raten je nach Subtypen, wobei hier, ähnlich wie bei der SMV-basierten Triple-Therapie, die SVR-Raten in Genotyp 1a-infizierten Patienten höher liegen als in HCV-Genotyp 1b-infizierten Patienten (92% versus 83%) (Gilead Sciences Inc., 2014).

Die Kombinationstherapie mit DCV und SOF erzielte SVR<sub>12</sub>- bzw. SVR<sub>24</sub>-Raten von 100% bzw. 95% unabhängig davon, ob eine Infektion vom Genotyp 1a oder 1b vorlag. Diese Kombination bietet demnach Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion, auch den bisher schwer behandelbaren Patienten mit HCV-Genotyp 1a-Infektion, eine neue Therapieoption.

### **Behandlung der HCV-Genotyp 2-Infektion**

In Deutschland zugelassene Therapien für die Behandlung der chronischen HCV Genotyp 2-Infektion umfassen die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV, die duale Therapie mit SOF und RBV, sowie die Therapie mit DCV und SOF (mit oder ohne RBV).

Unter Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV werden SVR-Raten von bis zu 97% erreicht (Jacobson et al., 2013; Lawitz et al., 2013; Gilead Sciences Inc., 2014). Trotz dieser hohen SVR-Raten ist diese Therapie für Patienten mit Kontraindikationen gegen RBV nicht geeignet. Zudem geht eine Therapie mit RBV oftmals mit schweren Nebenwirkungen einher (siehe oben). Bei etwa 20-25% der Patienten muss aufgrund des Auftretens einer Anämie, einer der häufigsten RBV-bedingten Nebenwirkungen, die Dosis von RBV reduziert werden (Poniachik J., 2006; Krishnan und Dixit, 2011). Das Auftreten einer Anämie kann einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, Arbeitsproduktivität und Therapie Adhärenz haben,

wobei sich das Nicht-Einhalten des Therapie-Regimes negativ auf den Therapieerfolg auswirken kann (Jacobson et al., 2012). Bei behandlungsbedürftigen Anämien ist eine Bluttransfusion in Erwägung zu ziehen, da die Gabe von Erythropoetin in Deutschland nicht zur Behandlung einer HCV-Therapie-assoziierten Anämie zugelassen ist.

Mit der dualen Therapie mit PEG-IFNa und RBV werden in HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten SVR-Raten von 70-90% erzielt (Sarrazin et al., 2014b). Jedoch ist die Behandlung aufgrund der zusätzlichen Einnahme von IFNa deutlich nebenwirkungsreicher. Zusätzlich zu den RBV-bedingten Nebenwirkungen, können unter dieser Therapie IFNa-bedingte Nebenwirkungen wie grippeartige Symptome, Hautirritationen, Verdauungsstörungen, Schilddrüsendysfunktion, Thrombozytopenie und Neutropenie sowie Depressionen auftreten (Sarasin-Filipowicz, 2010). Neben Müdigkeit sind psychiatrische Nebenwirkungen die Hauptursache für einen Behandlungsabbruch (Gazdag et al., 2013), wodurch der Therapieerfolg gefährdet ist.

Eine Kombinationstherapie von DCV mit SOF erzielte SVR<sub>24</sub>-Raten von 100% in Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion. Die zusätzliche Gabe von RBV verringerte die SVR<sub>24</sub>-Rate nur geringfügig auf 89% (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Durch die Zulassung der Kombinationstherapie mit DCV und SOF steht den Patienten nun eine weitere effektive Therapieoption zur Verfügung, die zudem RBV-frei einsetzbar ist.

### **Behandlung der HCV-Genotyp 3-Infektion**

In Deutschland zugelassene Therapien für die Behandlung der chronischen HCV-Genotyp 3-Infektion umfassen die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV, die Therapie mit SOF in Kombination mit RBV (mit oder ohne PEG-IFNa), sowie die Kombinationstherapie mit DCV und SOF (mit oder ohne RBV).

Durch die Therapie mit PEG-IFNa und RBV werden in HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten SVR-Raten von 70-90% erzielt (Sarrazin et al., 2014b). Für SOF-basierte Therapien liegt eine Zulassung für die Triple-Therapie mit PEG-IFNa, RBV und SOF über 12 Wochen und die duale Therapie mit SOF und RBV über 24 Wochen vor. Durch die 12-wöchige Triple-Therapie mit SOF, PEG-IFNa und RBV wurden in klinischen Studien SVR-Raten von 83% (vorbehandelte Patienten) bis 97% (Therapie-naive Patienten) erreicht (Gilead Sciences Inc., 2014). Für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose ist zudem zu erwägen, die Dauer der Therapie auf bis zu 24 Wochen zu verlängern.

Durch die 24-wöchige IFN-freie Therapie mit SOF und RBV wurden in klinischen Studien SVR-Raten von 77% in vorbehandelten und 93% in Therapie-naiven Patienten erreicht. Eine IFN-freie Therapie wird in zirrhotischen Patienten aufgrund der in klinischen Studien beobachteten unzureichenden Wirksamkeit nicht empfohlen (Sarrazin et al., 2014b).

Eine Kombinationstherapie von DCV mit SOF erzielte SVR<sub>12</sub>- und SVR<sub>24</sub>-Raten von 71-100% in Patienten mit Genotyp 3-Infektion. Durch die zusätzliche Gabe von RBV wurden SVR<sub>12</sub>- und SVR<sub>24</sub>-Raten von 100% erreicht (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Durch die

Zulassung der Therapie mit DCV und SOF (mit oder ohne) RBV steht den Patienten nun eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieser Therapie konnte für Therapie-naive, nicht-zirrhatische Patienten in klinischen Studien gezeigt werden. Klinische Daten über den Erfolg der Therapie mit DCV und SOF in Zirrhotikern und/oder vorbehandelten Patienten liegen nicht vor. Gemäß der Zulassung von DCV, wird in diesen Patienten, mit sehr hohem medizinischen Bedarf, der Zusatz von RBV zur DCV und SOF Therapie empfohlen.

### **Behandlung der HCV-Genotyp 4-Infektion**

Derzeit in Deutschland zugelassene Therapien für die Behandlung der chronischen HCV-Genotyp 4-Infektion umfassen die duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV, die Triple-Therapie mit PEG-IFNa und RBV in Kombination mit SOF, SMV oder DCV, IFN-freie Therapien mit SOF in Kombination mit RBV und SOF in Kombination mit SMV mit oder ohne RBV, sowie die IFN- und RBV-freie Therapie mit DCV und SOF. IFN-freie Therapien mit Ausnahme der dualen Therapie mit DCV und SOF sind nur bei Patienten, bei denen IFN nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist (Patienten die auf eine Lebertransplantation warten), zugelassen.

Der Genotyp 4 ist der am häufigsten vorkommende HCV-Genotyp im Mittleren Osten und in Afrika. In Ägypten sind etwa 90% der HCV-Infektionen von diesem Genotyp (Antaki et al., 2009; Wantuck et al., 2014). Etwa 3% aller Hepatitis C-Fälle in Deutschland sind vom Genotyp 4 (Hüppe et al., 2008). Der HCV-Genotyp 4 zählt zu den schwer therapierbaren Genotypen. In HCV-Genotyp 4-infizierte Patienten werden höhere Raten an leberbezogenen Komplikationen, die zur Lebertransplantation oder zum Tod führen, beobachtet (Wantuck et al., 2014). Für eine duale Therapie mit PEG-IFNa und RBV wird daher eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Dennoch werden mit dieser Therapie nur geringe Ansprechraten von etwa 40-70% erreicht (Wantuck et al., 2014). Seit dem Jahr 2014 sind SOF und SMV in Kombination mit RBV und PEG-IFNa, SOF in Kombination mit RBV und SOF in Kombination mit SMV (mit oder ohne RBV) für die Behandlung der HCV-Genotyp 4-Infektion zugelassen. Die 12-wöchige Behandlung mit SOF in Kombination mit PEG-IFNa und RBV erzielt SVR-Raten bis zu 96% (Lawitz et al., 2013). Für die 24-wöchige Behandlung IFN-freie Therapie mit SOF und RBV liegen keine Daten für HCV-Genotyp 4 Patienten vor (Gilead Sciences Inc., 2014). Für die SMV-basierte Triple-Therapie ist je nach Vorbehandlungsstatus der Patienten eine 24- (Therapie-naive) bzw. 48-wöchige (vorherige Non-Responder) Therapie vorgesehen. Bei Therapie-naiven Patienten wurden SVR<sub>12</sub>-Raten von 88% erreicht (91% bei vorherigen Relapsen, 33% bei vorherigen partiellen Respondern und 80% bei vorherigen Null-Respondern). Für die IFN-freie Therapie mit SOF und SMV mit oder ohne RBV liegen keine Daten für HCV-Genotyp 4 Patienten vor.

In Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion konnten durch die Behandlung mit DCV, PEG-IFNa und RBV SVR-Raten von 65-78% erreicht werden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Diese Therapie bietet Patienten demnach eine effektive Behandlungsalternative. Für Patienten mit Leberzirrhose werden für die duale Therapie aus

PEG-IFNa und RBV und die SOF-basierte Triple-Therapie sehr geringe SVR-Raten erreicht. Durch die Behandlung mit der dualen Therapie aus PEG-IFNa und RBV wurden SVR-Raten von 14-17% in Patienten mit kompensierter Leberzirrhose erreicht (Aghemo et al., 2009; Kamal, 2009). Dekompensierte Zirrhose ist für eine PEG-IFNa und RBV-Therapie kontraindiziert, kann jedoch unter sorgfältiger Beobachtung an Spezialkliniken durchgeführt werden (European Association for the Study of the Liver, 2014). Die Triple-Therapie mit SOF, PEG-IFNa und RBV wurde bisher nur in zwei Patienten mit HCV-Genotyp 4, 5 oder 6 und kompensierter Leberzirrhose untersucht und es wurde eine SVR-Rate von 50% erreicht (Gilead Sciences Inc., 2014). Laut Fachinformation von SOF sollte zudem in Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose die Therapiedauer der SOF-basierten Triple-Therapie auf 24 Wochen verlängert werden (Gilead Sciences Inc., 2014). Eine IFN-freie Therapie wird in zirrhotischen Patienten nicht empfohlen (Sarrazin et al., 2014b). Daten zur Wirksamkeit von SMV-basierten Therapien in Patienten mit kompensierter Zirrhose liegen nicht vor.

HCV-infizierte Patienten mit Zirrhose stellen die Patientengruppe dar, die eine antivirale Behandlung am dringendsten benötigen. Von den chronisch infizierten Patienten entwickeln ca. 5-25% der Patienten über einen Zeitraum von 25 bis 30 Jahren eine Leberzirrhose (Im und Dieterich, 2012), welche ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC mit sich führt (Donato et al., 2002). Weltweit werden 25% aller HCC-Fälle mit HCV in Verbindung gebracht (Montalto et al., 2002). Es wurde gezeigt, dass das Erreichen einer SVR die Lebensqualität, Leberfunktion und Fibrose verbessert sowie das Auftreten von Leberkomplikationen, das Risiko für ein HCC, und damit die Mortalität reduziert (Singal et al., 2010a; Im und Dieterich, 2012; van der Meer et al., 2012).

Durch die Kombinationstherapie von DCV mit PEG-IFNa und RBV wurden SVR-Raten von 65-78% erreicht, unabhängig vom Zirrhosestatus der Patienten (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3). Diese Kombinationstherapie stellt demnach eine effektive Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion dar, sowohl für Patienten ohne Leberschädigung als auch für Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Leberzirrhose.

Für die HCV-Genotyp 4-Infektion ist zudem die RBV- und IFN-freie duale Therapie mit DCV und SOF zugelassen. Klinische Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie in HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten liegen nicht vor.

Die Wirksamkeit der Therapie wurde jedoch sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen. Zudem wurde gezeigt, dass diese Therapie in HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten wirksam ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist, was darauf hinweist dass eine ähnliche Effektivität in HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten zu erwarten ist. Die EMA geht davon aus, dass DCV in Kombination mit SOF durch Extrapolation der klinischen Daten mit HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten auch für die Behandlung von HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten eine hoch wirksame Therapie darstellt (European Medicines Agency (EMA), 2014). In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil ist nicht zu erwarten, dass sich der Einsatz von DCV/SOF in verschiedenen HCV-Genotypen unterscheidet.

Diese Therapie bietet demnach Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion eine neue IFN- und RBV-freie Therapieoption.

### **Behandlung der HCV-Infektion anderer Genotypen**

Für die Therapie von Patienten mit chronischer HCV-Genotyp 5- oder 6-Infektion liegen aktuell keine klinischen Daten vor und DCV ist für diese Genotypen nicht zugelassen. HCV-Genotyp 5 und 6 wird demnach nicht in diesem Dossier berücksichtigt.

### **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.*

Obwohl Hepatitis C laut Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten gehört, ist die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenzabschätzung für Deutschland limitiert.

In Deutschland gibt es keine allgemeinen staatlichen Screening Programme für HCV-Infektionen (Cornberg et al., 2011). An das Robert Koch-Institut (RKI) müssen nur erstmals diagnostizierte Hepatitis C Fälle gemeldet werden, bekannte Infektionen werden dadurch nicht erfasst (Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Darüber hinaus kann die Infektionsdauer mittels der virologischen Diagnostik nicht bestimmt werden und somit nicht sicher zwischen akuter und chronischer Hepatitis C unterschieden werden. Zudem werden zusätzliche Informationen wie z.B. der HCV-Genotyp nicht erhoben. Derzeit geht das RKI davon aus, dass 85% der Infektionen chronifizieren (Robert Koch-Institut (RKI), 2014d). Eine HCV-Infektion verläuft überwiegend ohne oder mit nur unspezifischen klinischen Symptomen (Niederau und Kapagiannidis, 2006; Poethko-Müller et al., 2013; Robert Koch-Institut (RKI), 2014d) und bleibt oft über Jahre oder Jahrzehnte hinweg unerkannt. In der deutschen S3-Leitlinie wird deshalb eine HCV-Screening bei allen Personen mit erhöhten Transaminasewerten empfohlen (Sarrazin et al., 2010).

Das RKI führt zur Ermittlung der Seroprävalenz von Hepatitis C bevölkerungsbezogene Untersuchungen durch. Die aktuellsten Ergebnisse dazu entstammen der ersten Erhebungswelle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) (Poethko-Müller et al., 2013). Die Limitationen dieser Studie liegen darin, dass keine Unterscheidung zwischen der Prävalenz akuter und chronischer Hepatitiden gemacht wird und Risikopopulationen wie Drogenabhängige und Häftlinge sowie Personen mit

Migrationshintergrund in der Studie unterrepräsentiert bzw. ausgeschlossen sind (Robert Koch-Institut (RKI), 2014d). Weitere weniger aktuelle epidemiologische Erhebungen zur chronischen Hepatitis C in Deutschland wurden mittels strukturierter Fragebögen, die an Hausärzte im Bundesgebiet verteilt wurden (Niederau und Kapagiannidis, 2006) sowie mittels Online-Datenerhebungen in hepatologischen Schwerpunktpraxen und Klinikambulanzen (Hüppe et al., 2008) durchgeführt.

### Prävalenz Hepatitis C

Die DEGS schließt in Deutschland lebende Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren ein. Bei 0,3% der in die Studie eingeschlossenen Bevölkerung liegen Antikörper gegen das HCV vor. Bei 0,2% konnte zudem HCV-RNA nachgewiesen werden. Die Seroprävalenz unterscheidet sich nicht nach Geschlecht und sozioökonomischem Status (Ausbildung und Einkommen) (Poethko-Müller et al., 2013), aber hinsichtlich des Alters. Bei den unter 40-jährigen konnte keine Prävalenz festgestellt werden.

Tabelle 3-5: Prävalenz von Hepatitis C Seromarkern nach Geschlecht und Altersgruppen in Prozent (95%-Konfidenzintervall)

	18-19 Jahre	20 bis 29 Jahre	30 bis 39 Jahre	40 bis 49 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	70 bis 79 Jahre	Gesamt
<b>Frauen</b>	0	0	0	0,2 (0,0-0,8)	0,1 (0,0-0,9)	0,4 (0,1-1,9)	1,2 (0,3-5,6)	0,3 (0,1-0,8)
<b>Männer</b>	0	0	0	0,6 (0,1-2,6)	0,5 (0,1-2,3)	0,2 (0,0-0,8)	0	0,3 (0,1-0,7)
<b>Gesamt</b>	0	0	0	0,4 (0,1-1,3)	0,3 (0,1-0,9)	0,3 (0,1-3,2)	0,7 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,5)

Quelle nach (Poethko-Müller et al., 2013)

Die in der DEGS ermittelte Seroprävalenz unterscheidet sich kaum von der im Bundesgesundheitsurvey von 1998 ermittelten Durchseuchung von 0,4%. Allerdings wurden damals auch in den jüngeren Altersklassen Anti-HCV-positive Personen gefunden (Thierfelder et al., 1999).

Aufgrund der Unterrepräsentierung der Hochrisikopatienten ist die Prävalenz in der DEGS wahrscheinlich unterschätzt. Für die derzeit laufende Studie über Drogen und chronische Infektionskrankheiten (DRUCK-Studie) des RKI, die in acht Städten mit einer größeren Drogenszene durchgeführt werden soll, liegen erste Ergebnisse in sieben deutschen Städten vor. Die Prävalenz (HCV-RNA) bei aktuell Drogen-injizierenden Personen liegt bei 37,0% in Berlin und bei 45,0% in Essen. 71,6% der HCV-positiven Personen waren dort älter als 34 Jahre. Personen mit höherem Bildungsabschluss hatten eine geringere Prävalenz als Personen mit Hauptschulabschluss oder ohne Bildungsabschluss (56% versus 67%). Zudem sind der Aufenthalt und die Aufenthaltsdauer in Justizvollzugsanstalten sowie der dortige intravenöse Drogenkonsum mit einer höheren Prävalenz assoziiert (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a). Weitere, noch vorläufige Ergebnisse zeigen für Leipzig eine Prävalenz von

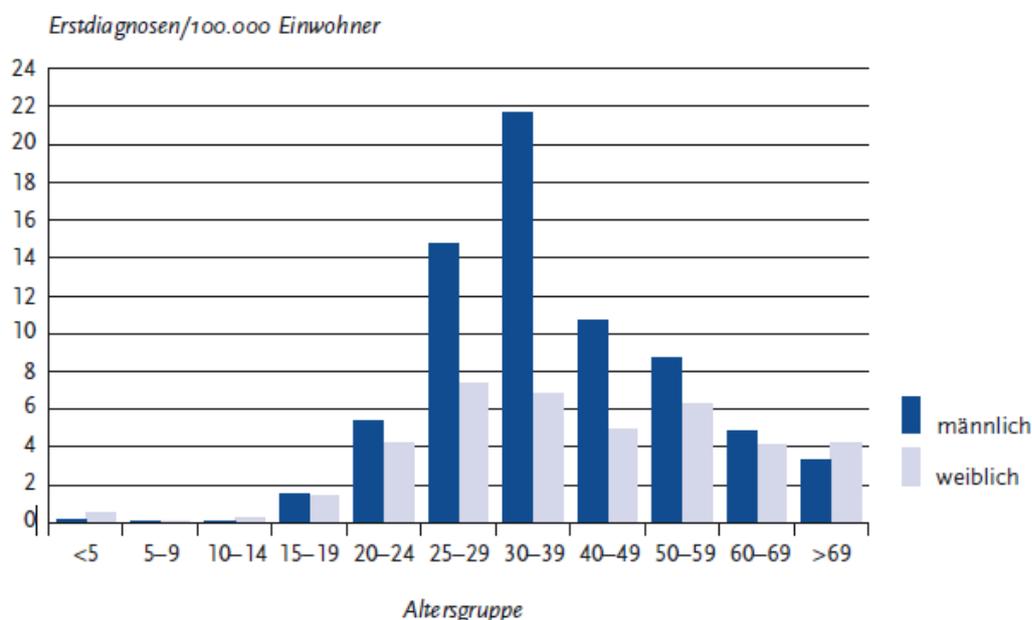
23% (Robert Koch-Institut (RKI), 2013c), für Frankfurt/Main und Köln 50% bzw. 45% (Robert Koch-Institut (RKI), 2013a) und für Hannover und München 56% bzw. 37% (Robert Koch-Institut (RKI), 2014a). Ergebnisse der DRUCK-Gesamtstudie werden 2015 erwartet (Robert Koch-Institut (RKI), 2012a).

In einer aktuellen Nutzenbewertung betrachtet das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Prävalenz von 0,5% als plausibel (IQWiG, 2014). Diese wird aus den Ergebnissen dreier Untersuchungen abgeleitet (Palitzsch et al., 1999; Thierfelder et al., 1999; Poethko-Müller et al., 2013), deren aufgerundeter Mittelwert als Prävalenz angenommen wird (Gilead Sciences GmbH, 2014). Im Folgenden wird daher von einer Prävalenz von 0,5% ausgegangen.

### Inzidenz Hepatitis C

Neueste Schätzungen gehen von einer globalen Prävalenz von 2,35% aus, mit den höchsten Prävalenzen im Mittleren Osten und Afrika. Innerhalb Europas liegen die Prävalenzen im Süden deutlich höher als im Norden Europas (Lavanchy, 2011).

Wie bereits erläutert, umfassen die jährlich berichteten Fallmeldungen des RKI sowohl die akute als auch chronische Hepatitis C. Aufgrund der Meldedaten nach IfSG liegt die bundesweite Inzidenz für das Jahr 2013 bei 6,3 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner. (Robert Koch-Institut (RKI), 2014e). Die Inzidenz der Erstdiagnosen liegt bei Jungen/Männern höher als bei Mädchen/Frauen (8,1 versus 4,5 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2013 (Robert Koch-Institut (RKI), 2014d)).



Quelle (Robert Koch-Institut (RKI), 2014b)

Abbildung 2: Hepatitis C Erstdiagnosen pro 100.00 Einwohner nach Alter und Geschlecht (Datenstand 1. März 2014).

Der Häufigkeitsgipfel liegt bei Männern ausgeprägt in der Altersgruppe der 30- bis 39-jährigen, bei Frauen schwächer ausgeprägt in den Altersgruppen der 25- bis 29- sowie 30- bis 39-jährigen. Die erhebliche höhere Inzidenz der Erstdiagnosen bei den Männern hängt wahrscheinlich mit dem höheren männlichen Anteil an den mit HCV-infizierten Drogenkonsumenten zusammen. Intravenöser Drogengebrauch wird mit 87,4% als häufigster Übertragungsweg für die HCV-Infektion angegeben, davon waren 77% der übermittelten Fälle Männer (Häufigkeitsgipfel bei den 30 bis 39-jährigen mit 45%). Als weitere wahrscheinliche Übertragungswege werden angenommen: Männer, die Sex mit Männern haben (5,7%), sowie der Erhalt von Blutprodukten (3,8%) und Dialyse (2,6%) (Robert Koch-Institut (RKI), 2014d).

Aktuelle Mortalitätsdaten liegen nicht vor, für das Jahr 2002 wurden 10.376 Todesfälle mit HCV in Zusammenhang gebracht. Ferner wird davon ausgegangen, dass 38% der Zirrhose- und 44% der HCC-bedingten Todesfälle durch eine HCV-Infektion verursacht wurden (Mühlberger et al., 2009).

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

Tabelle 3-6: Entwicklung der Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (Fallmeldungen laut IfSG seit 2004)

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl der Fälle absolut</b>	<b>Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner</b>
2004	9.038	11,0
2005	8.301	10,1
2006	7.507	9,1
2007	6.881	8,3
2008	6.244	7,6
2009	5.480	6,7
2010	5.302	6,5
2011	5.028	6,2
2012	5.006	6,1
2013	5.156	6,3

Quelle: (Robert Koch-Institut (RKI), 2005a; Robert Koch-Institut (RKI), 2006; Robert Koch-Institut (RKI), 2007; Robert Koch-Institut (RKI), 2008; Robert Koch-Institut (RKI), 2009; Robert Koch-Institut (RKI), 2010; Robert Koch-Institut (RKI), 2011; Robert Koch-Institut (RKI), 2012b; Robert Koch-Institut (RKI), 2013b; Robert Koch-Institut (RKI), 2014e)

Die Inzidenz an übermittelten Hepatitis C-Erstdiagnosen ist seit 2005 kontinuierlich gesunken, wobei sich die Inzidenzen der Jahre 2011 und 2012 kaum mehr unterscheiden und die Inzidenz 2013 geringfügig angestiegen ist. Es kann daher von einer weitgehend stabilen Inzidenz ausgegangen werden. Die Prävalenz dürfte tendenziell leicht abnehmen, da sich die Behandlungsmöglichkeiten und damit die Heilungsraten weiterhin verbessern werden. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass es nach wie vor eine hohe Dunkelziffer an nicht erfassten Fällen geben wird. Laut RKI verläuft die HCV-Infektion zu etwa 75% unbemerkt (Robert Koch-Institut (RKI), 2013b). Des Weiteren ist die Entwicklung der Epidemiologie der Hepatitis C weiterhin abhängig davon, welche Tendenz die Inzidenz bei den Risikogruppen intravenöser Drogenkonsumenten und Häftlingen sowie Personen mit Migrationshintergrund über die kommenden Jahre annehmen wird (Cornberg et al., 2011; Buggisch et al., 2013; Robert Koch-Institut (RKI), 2013b).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	215.264	186.119
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	15.211	13.152

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	3.281	2.838
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	232	201
DCV/SOF GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	17.438	15.078
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	17.438	15.078
DCV/SOF GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	72.206	62.431
DCV/SOF/RBV GT3 vorbehandelt oder mit Zirrhose	33.980	29.379
DCV/SOF GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	8.045	6.956
DCV/SOF GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	3.448	2.981
DCV/SOF GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	643	556
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	8.045	6.956
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	3.448	2.981
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	643	556

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> GT1, 4 mit Zirrhose	16.086	13.909
<sup>1</sup> Behandlungsalternative, Zahlen sind daher nicht additiv DCV: Daclatasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; PEG-IFN: pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### **Anzahl der Patienten in der GKV**

Wie oben beschrieben wird von einer Prävalenz der chronischen HCV-Infektion von 0,5% der Gesamtbevölkerung ausgegangen. Bei einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 80,8 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2014) ergibt sich eine Patientenzahl in Deutschland von 404.000. Die Anzahl der Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in den Jahren 2013/2014 beträgt 69.861.000 (entspricht 86,5% der Gesamtbevölkerung; (Bundesministerium für Gesundheit, 2014). Bezieht man hierauf die Prävalenz von 0,5%, ergibt sich für die Anzahl der HCV-Patienten in der GKV eine Anzahl von 349.305.

Da die DEGS-Studie die Prävalenz von Hepatitis C bei unter 40-jährigen mit null angibt (Poethko-Müller et al., 2013), kann davon ausgegangen werden, dass auch bei Kindern und Jugendlichen die Prävalenz der chronischen HCV-Infektion zu vernachlässigen ist. Daher wird diesbezüglich keine Korrektur vorgenommen.

### **Anteil der Genotypen**

Tabelle 3-8 stellt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Genotypen dar. Die Anteile der Genotypen wurden einer Analyse der HCV-Patienten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen entnommen (Hüppe et al., 2008). Aufgrund der Größe der Stichprobe (10.326 Patienten) kann diese Studie als repräsentativ gelten.

Tabelle 3-8: Verteilung der Patienten mit cHCV-Infektion auf die verschiedenen Genotypen

<b>Genotyp</b>	<b>Anteil an den HCV-Patienten<sup>1</sup></b>	<b>Patienten in Deutschland insgesamt</b>	<b>Patienten in der GKV</b>
GT1	61,7%	249.268	215.521
GT2	6,9%	27.876	24.102
GT3	28,0%	113.120	97.805
GT4	3,2%	12.928	11.178
GT5	0,1%	404	349
GT6	0,1%	404	349
Gesamt	100,0%	404.000	349.305

<sup>1</sup> Nach (Hüppe et al., 2008)  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; cHCV-Infektion: chronische Hepatitis C-Virusinfektion

### **HBV- oder HIV-Koinfektion**

Für die Behandlung von Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion mit DCV liegen keine Daten vor (Bristol-Myers Squibb, 2014). Diese sind daher nicht Teil der Zielpopulation. Der Anteil von HBV-koinfizierten Patienten liegt nach der oben erwähnten Studie von Hüppe et al. bei 1,5%, der Anteil der HIV-koinfizierten Patienten bei 4,7% (Hüppe et al., 2008). Demnach haben 98,5% keine HBV- und 95,3% keine HIV-Koinfektion. Multipliziert man diese Quoten, ergibt sich eine Gesamtquote von 93,87% von Patienten ohne HBV- oder HIV-Koinfektion. Bezieht man diese Quote auf die Zahlen in Tabelle 3-8, ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 3-9: Verteilung der Patienten mit cHCV-Infektion auf die verschiedenen Genotypen, ohne Patienten mit HBV- oder HIV-Koinfektion

<b>Genotyp</b>	<b>Patienten ohne HBV- oder HIV-Koinfektion in Deutschland insgesamt</b>	<b>Patienten ohne HBV- oder HIV-Koinfektion in der GKV</b>
GT1	233.988	202.310
GT2	26.167	22.625
GT3	106.186	91.810
GT4	12.136	10.493
GT5	379	328
GT6	379	328
Gesamt	379.235	327.893

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; cHCV-Infektion: Chronische Hepatitis C-Virusinfektion.

### **Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion**

#### ***Erfolgreiche Proteaseinhibitor-Behandlung***

Für Patienten, die erfolglos mit einer Proteaseinhibitor-basierten Therapie behandelt wurden, ist eine weitere Proteaseinhibitor-Therapie nicht zweckmäßig, die zweckmäßige Vergleichstherapie hierfür ist Abwartendes Beobachten (siehe Abschnitt 3.1.2). Daher ist es für HCV-Genotyp 1 erforderlich, die Zahl der Patienten zu ermitteln, die auf eine vorausgegangene Proteaseinhibitor-Behandlung nicht angesprochen haben.

Hierzu werden zunächst die Versagerquoten von BOC und TVR aus den zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien ermittelt. Die entsprechenden Daten entstammen den Dossiers der beiden Wirkstoffe zur frühen Nutzenbewertung (Janssen Cilag, 2011b; Janssen Cilag, 2011a; MSD SHARP& DOHME GMBH, 2011a; MSD SHARP& DOHME GMBH, 2011b).

Für **Telaprevir** werden SVR-Raten für Therapie-naive Patienten, sowie Patienten bei denen eine vorangegangene duale Therapie versagte (Relapser und Non-Responder) berichtet (Tabelle 4-D in (Janssen Cilag, 2011a)). Diese werden gewichtet mit den Anteilen der drei genannten Teilpopulationen, die sich aus den Patientenzahlen in Tabelle 3-2 in (Janssen Cilag, 2011b) ergeben. Die Berechnung der TVR-Versagerquote ist in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Berechnung der TVR-Versagerquote

	<b>Patienten</b>	<b>Anteil an der Zielpopulation</b>	<b>SVR</b>	<b>Erfolglos TVR-vorbehandelt, bezogen auf die Zielpopulation</b>
Zielpopulation	39.079			
- davon naiv	11.867	30,4%	74,1%	7,9%
- davon Relapser	10.314	26,4%	80,7%	5,1%
- davon Non-Responder	16.898	43,2%	41,7%	25,2%
			<b>Summe</b>	<b>38,2%</b>
SVR: Sustained Virological Response; TVR: Telaprevir.				

Für **Boceprevir** werden SVR-Raten für Therapie-naive und für -erfahrene Patienten berichtet (Seite 13 bzw. Seite 14 in (MSD SHARP& DOHME GMBH, 2011b)). Diese werden jeweils unterschieden zwischen Response-gesteuerter Therapie und 48-Wochen-Therapie. Da die Fachinformation die Response-gesteuerte Therapie für Therapie-naive und die 48-Wochen-Therapie für behandlungserfahrene Patienten vorsieht, werden im Folgenden die entsprechenden Werte verwendet.

Die Gewichtung erfolgt hier ebenfalls mit den Anteilen, die sich aus dem TVR-Dossier ergeben, da das IQWiG die Berechnung dieser Anteile als in der Größenordnung plausibel betrachtet (IQWiG, 2012), während das Institut die Berechnung im BOC-Dossier weniger gut nachvollziehen konnte (IQWiG, 2011). Die Berechnung der BOC-Versagerquote ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Berechnung der BOC-Versagerquote

	<b>Anteil an der Zielpopulation</b>	<b>SVR</b>	<b>Erfolglos BOC-vorbehandelt, bezogen auf die Zielpopulation</b>
Therapie-naiv	30,4%	63,0%	11,2%
Therapie-erfahren	69,6%	66,0%	23,7%
		<b>Summe</b>	<b>34,9%</b>
SVR: Sustained Virological Response; BOC: Boceprevir.			

Um aus diesen Versagerquoten die Zahl der erfolglos vorbehandelten Patienten zu berechnen, wird im nächsten Schritt die Anzahl der mit BOC bzw. TVR behandelten Patienten ermittelt. Hierzu werden die Verordnungszahlen von TVR und BOC herangezogen. Die kumulierten

Behandlungstage bis März 2014 betragen 556.353 für TVR und 591.325 für BOC (IMS Pharmascope, 2014).

Für **Telaprevir** ergibt sich bei einer Behandlungsdauer von 84 Tagen (Janssen-Cilag GmbH, 2013a) eine Gesamtzahl von 6.623 mit TVR vorbehandelten Patienten. Multipliziert mit der Versagerquote von 38,2% (s. Tabelle 3-10) ergibt sich eine Anzahl von 2.530 erfolglos TVR-vorbehandelten Patienten.

Die Behandlungsdauer mit **Boceprevir** richtet sich nach der Vorbehandlung der Patienten (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014c). Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt bei Therapie-naiven Patienten 175 Tage, bei behandlungserfahrenen Patienten 226 Tage (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2011a), S. 29). Diese Behandlungsdauern werden nun mit den Anteilen der Therapie-naiven und -erfahrenen Patienten gewichtet. Auch hier erfolgt wie oben die Gewichtung anhand der Anteile, die sich aus dem TVR-Dossier ergeben, da das IQWiG diese als in der Größenordnung plausibel betrachtet. Dadurch ergibt sich eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 210 Tagen. In Verbindung mit den o. g. kumulierten Behandlungstagen resultiert eine Gesamtzahl von 2.816 mit BOC vorbehandelten Patienten. Multipliziert mit der Versagerquote von 34,9% (s. Tabelle 3-11) ergibt sich eine Anzahl von 983 erfolglos BOC-vorbehandelten Patienten.

In der Summe ergibt sich also eine Gesamtpopulation von **3.513** erfolglos mit Proteaseinhibitoren vorbehandelten Patienten. Aus der o. g. GKV-Quote von 86,5% ergeben sich somit **3.039** erfolglos mit Proteaseinhibitoren vorbehandelte Patienten in der GKV. Zieht man diese Zahlen von den in Tabelle 3-9 genannten Zahlen für die HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten ohne HBV- oder HIV-Koinfektion ab, ergeben sich die Zahlen für die therapie-naiven oder erfolglos mit einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Therapie vorbehandelten Patienten (**230.475**, davon **199.271** in der GKV).

### ***Anteil der Patienten mit Zirrhose***

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Zirrhose wird die Publikation von Hüppe et al. herangezogen (Hüppe et al., 2008). Diese gibt für die Gesamtpopulation der HCV-Patienten den Anteil derer mit Zirrhose mit 5,4% an. Hiervon sind 75,3% mit HCV-Genotyp 1 infiziert. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 4,07% an der Gesamtpopulation.

Teilt man diesen wiederum durch den Anteil der HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten (61,7%), so ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose an den HCV-Genotyp 1-infizierten Patienten von 6,6%. Bezieht man diesen auf die o. g. Zahlen, ergeben sich die in Tabelle 3-7 genannten Patientenzahlen für GT1.

### **Patienten mit HCV-Genotyp 2-Infektion**

#### ***Therapie-naive Patienten***

Im Falle einer HCV-Genotyp 2-Infektion ist DCV nur für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose zugelassen. In einer aktuellen Nutzenbewertung betrachtet das IQWiG einen Anteil vorbehandelter Patienten von 30% über alle Genotypen als zumindest in der Größenordnung

plausibel, wenn auch mit großer Unsicherheit behaftet (IQWiG, 2014). Diese wird aus den Ergebnissen dreier Untersuchungen abgeleitet (Niederau et al., 2012; Vermehren et al., 2012; Maasoumy et al., 2013), die den Anteil vorbehandelter Patienten mit zwischen 17% und 60% angeben (Gilead Sciences GmbH, 2014). Es wird daher von einem Anteil von 70% Therapie-naiver Patienten ausgegangen.

Bezieht man diesen Anteil auf die in Tabelle 3-9 genannten Zahlen für die Gesamtpopulation ohne HBV- oder HIV-Koinfektion, so ergeben sich **18.317** Patienten in Deutschland, davon **15.838** in der GKV.

### ***Anteil der Patienten mit Zirrhose***

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Zirrhose wird die Publikation von Hüppe et al. herangezogen (Hüppe et al., 2008). Diese gibt für die Gesamtpopulation der HCV-infizierten Patienten den Anteil derer mit Zirrhose mit 5,4% an. Hiervon sind 6,2% mit HCV-Genotyp 2 infiziert. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 0,33% an der Gesamtpopulation.

Teilt man diesen wiederum durch den Anteil der HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten (6,9%), so ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose an den HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten von 4,8% und somit ein Anteil von 95,2% für Patienten ohne Zirrhose. Bezieht man diesen auf die o. g. Zahlen, ergeben sich die in Tabelle 3-7 genannten Patientenzahlen für HCV-Genotyp 2.

### **Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion**

Bei Patienten mit HCV-Genotyp 3-Infektion unterscheidet sich die Behandlung zwischen Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose einerseits und Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose andererseits. Daher werden im Folgenden die entsprechenden Anteile ermittelt.

Wie oben erläutert wird von einem Anteil vorbehandelter Patienten von 30% über alle Genotypen ausgegangen.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Zirrhose wird die Publikation von Hüppe et al. herangezogen (Hüppe et al., 2008). Diese gibt für die Gesamtpopulation der HCV-Patienten den Anteil derer mit Zirrhose mit 5,4% an. Hiervon sind 14,9% mit HCV-Genotyp 3 infiziert. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 0,8046% HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten mit Zirrhose an der Gesamtpopulation. Teilt man diesen wiederum durch den Anteil der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten (28,0%), so ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose an den HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten von 2,87%.

Demnach sind 70% der Patienten nicht vorbehandelt und 97,13% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten haben keine Zirrhose. Multipliziert man diese Werte, ergibt sich ein Anteil von 68,0% der HCV-Genotyp 3-infizierten Patienten, die weder vorbehandelt sind noch eine Zirrhose haben. Folglich liegt der Anteil der Patienten, die vorbehandelt sind oder eine Zirrhose haben, bei 32,0%. Multipliziert man diese Anteile mit den in Tabelle 3-9 genannten Zahlen für die GT3-infizierten Patienten ohne HBV- oder HIV-Koinfektion,

ergeben sich die Populationsgrößen für die Therapie-naiven Patienten mit Genotyp 3-Infektion ohne Zirrhose bzw. für die Patienten mit Genotyp 3-Infektion nach Vorbehandlung oder mit Zirrhose.

### **Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion**

#### ***Anteil der Patienten mit Zirrhose***

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit Zirrhose wird die Publikation von Hüppe et al. herangezogen (Hüppe et al., 2008). Diese gibt für die Gesamtpopulation der HCV-Patienten den Anteil derer mit Zirrhose mit 5,4% an. Hiervon sind 3,1% mit HCV-Genotyp 4 infiziert. Hieraus ergibt sich ein Anteil von 0,17% an der Gesamtpopulation.

Teilt man diesen wiederum durch den Anteil der HCV-Genotyp 4-infizierten Patienten (3,2%), so ergibt sich ein Anteil von Patienten mit Zirrhose an den HCV-Genotyp 2-infizierten Patienten von 5,3%. Bezieht man diesen auf die in Tabelle 3-9 genannten Zahlen für die Gesamtpopulation ohne HBV- oder HIV-Koinfektion, ergeben sich **11.493** Patienten ohne Zirrhose, davon **9.937** in der GKV, und **643** Patienten mit Zirrhose, davon **556** in der GKV.

#### ***Vorbehandlung***

Die Patienten ohne Zirrhose werden nun noch aufgeteilt in Therapie-naive Patienten und vorbehandelte Patienten. Hierfür wird wie oben erläutert von einem Anteil vorbehandelter Patienten von 30% über alle Genotypen ausgegangen.

### **Patienten mit Zirrhose und HCV-Genotyp 1 oder 4**

Bei Patienten mit Zirrhose und Infektion mit den HCV-Genotypen 1 oder 4 kann unter bestimmten Voraussetzung erwogen werden, zu DCV und SOF zusätzlich RBV hinzuzugeben. Die Anzahl dieser Patienten ergibt sich aus der Addition der Teilpopulationen HCV-Genotyp 1 (Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose), HCV-Genotyp 1 (nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose) und HCV-Genotyp 4 (mit Zirrhose).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	186.119
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	2.838
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	15.078
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup>	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	15.078
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	62.431
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	6.956
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	Erheblicher Zusatznutzen	6.956

<sup>1</sup> Behandlungsalternative, Zahlen sind daher nicht additiv  
DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf den Patientenzahlen in Tabelle 3-7 und dem Ausmaß des Zusatznutzens, der aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 hervorgeht. In den Fällen, wo mehrere Behandlungsalternativen möglich waren, sind diejenigen Alternativen aufgelistet, für die in Modul 4 ein Zusatznutzen belegt ist.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

Für Veröffentlichungen zur Prävalenz und Inzidenz der chronischen HCV-Infektion in Deutschland wurde die Internetseite des Robert Koch Instituts aufgesucht. [http://www.rki.de/DE/Home/homepage\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html). Relevante Publikationen wurden zudem über eine Suche in der Medline Datenbank sowie über eine orientierende Internetrecherche identifiziert. Dossiers zur Nutzenbewertung und die dazugehörigen IQWiG-Bewertungen wurden auf den Internetseiten des G-BA abgerufen.

### **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., Rumi, M. G., Monico, S., et al. 2009. The pattern of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin treatment failure in cirrhotic patients depends on hepatitis C virus genotype. *Antiviral therapy*, 14, 577-84.
- [2] Alberti, A. 2011. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*, 31 Suppl 1, 18-22.
- [3] 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57, 230-6.
- [4] Antaki, N., Craxi, A., Kamal, S., et al. 2009. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int*, 30, 342-55.
- [5] 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 alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 21, 406-12.
- [6] 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. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9, 509-516 e1.
- [7] Bristol-Myers Squibb. 2013. Parallel, Open-label, Randomized Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Sofosbuvir (PSI-7977) in Combination with Daclatasvir (BMS-790052) with or without Ribavirin in Treatment Naive Subjects Chronically Infected with Hepatitis C virus Genotypes 1, 2, or 3.
- [8] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [9] Buggisch, P., Peterson, J., Urlea-Schön, I., et al. 2013. High Prevalence of Chronic Hepatitis C in 8009 Patients with Migration Background Living in Germany *J Hepatol*, 58, 229-407.
- [10] Bundesministerium für Gesundheit. 2014. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/KF2014Bund\\_April\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen/Daten/KF2014Bund_April_2014.pdf) [Aufgerufen am 23.05.2014].
- [11] 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, 1450-1455 e2.
- [12] Chen, S. L. & Morgan, T.R. 2006. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*, 3, 47-52.
- [13] 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 2, 30-60.
- [14] D'Ambrosio, R. & Colombo, M. 2013. Safety of direct antiviral agents in real life. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 45 Suppl 5, S363-6.
- [15] Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., et al. 1994. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 19, 1513-20.
- [16] 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. *American journal of epidemiology*, 155, 323-31.

- [17] European Association for the Study of the Liver 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 60, 392-420.
- [18] European Medicines Agency (EMA). 2014. Daklinza. Rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report. Overview.
- [19] Fujiwara, K., Allison, R. D., Wang, R. Y., et al. 2013. Investigation of residual hepatitis C virus in presumed recovered subjects. *Hepatology*, 57, 483-91.
- [20] Gazdag, G., Horvath, G., Szabo, O., et al. 2013. When do psychiatric side effects emerge during antiviral treatment of hepatitis C? *Psychiatria Danubina*, 25, 398-400.
- [21] Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader, D. B., et al. 2011. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 54, 1433-44.
- [22] Giannini, E. G., Basso, M., Savarino, V., et al. 2010. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31, 502-8.
- [23] Gilead Sciences GmbH. 2014. Sofosbuvir (Sovaldi®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-441/Modul3A.pdf> [Aufgerufen am 22.05.2014].
- [24] Gilead Sciences Inc. 2014. Fachinformation Sofosbuvir (Sovaldi), Stand Januar 2014.
- [25] Gish, R. G. 2006. Treating HCV with ribavirin analogues and ribavirin-like molecules. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57, 8-13.
- [26] Gonzalez-Moreno, J. & Payeras-Cifre, A. 2013. Hepatitis C virus infection: looking for interferon free regimens. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 825375.
- [27] Grebely, J., Prins, M., Hellard, M., et al. 2012. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *The Lancet infectious diseases*, 12, 408-14.
- [28] Grebely, J., Page, K., Sacks-Davis, R., et al. 2014. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 59, 109-20.
- [29] Hnatyszyn, H. J. 2005. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antiviral therapy*, 10, 1-11.
- [30] Hofer, H. & Ferenci, P. 2012. Neue Therapien der chronische Hepatitis C: Prädiktive Faktoren für den Therapieerfolg. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*, 10, 32-34.
- [31] 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, 34-44.
- [32] Im, G. Y. & Dieterich, D. T. 2012. Direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C cirrhosis. *Gastroenterology & hepatology*, 8, 727-65.
- [33] IMS Pharmscope. 2014. Absatzdaten für Telaprevir und Boceprevir bis März 2014.
- [34] Innes, H. A., Hutchinson, S. J., Allen, S., et al. 2011. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*, 54, 1547-58.
- [35] IQWiG. 2011. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A11-17. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-11/2011-09-01-D-015\\_Boceprevir\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-11/2011-09-01-D-015_Boceprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [36] IQWiG. 2012. Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A11-25. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-37/2011-10-15-D-022\\_Telaprevir\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-37/2011-10-15-D-022_Telaprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF) [Aufgerufen am 13.12.2012].

- [37] IQWiG. 2014. Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A14-05. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29\\_Nutzenbewertung%20IQWiG\\_Sofosbuvir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf) [Aufgerufen am 22.05.2014].
- [38] Isaacs, D., Abdelaziz, N., Keller, M., et al. 2013. Measuring the response of extrahepatic symptoms and quality of life to antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Hepatitis research and treatment*, 2013, 910519.
- [39] Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., et al. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22, 696-9.
- [40] Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., et al. 2011. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 364, 2405-16.
- [41] Jacobson, I. M., Kowdley, K. V. & Kwo, P. Y. 2012. Anemia management in the era of triple combination therapy for chronic HCV. *Gastroenterology & hepatology*, 8, 1-16.
- [42] Jacobson, I. M., Gordon, S. C., Kowdley, K. V., et al. 2013. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England journal of medicine*, 368, 1867-77.
- [43] Janssen-Cilag GmbH. 2013a. Fachinformation Incivo (Telaprevir), Stand Dezember 2013.
- [44] Janssen-Cilag GmbH 2013b. Vorgehensweise bei Auftreten schwerer Hautreaktionen in Verbindung mit einer INCIVO Therapie (Telaprevir).
- [45] Janssen-Cilag GmbH 2014. Fachinformation OLYSIO (Simeprevir), Stand Juni 2014.
- [46] Janssen Cilag. 2011a. Telaprevir (INCIVO®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14\\_Modul4A\\_Telaprevir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [47] Janssen Cilag. 2011b. Telaprevir (INCIVO®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-35/2011-10-14\\_Modul3A\\_Telaprevir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-35/2011-10-14_Modul3A_Telaprevir.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [48] Kamal, S. M. 2009. Hepatitis C genotype 4 therapy: increasing options and improving outcomes. *Liver Int*, 29 Suppl 1, 39-48.
- [49] Kamath, P. S., Kim, W. R. & Advanced Liver Disease Study, G. 2007. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45, 797-805.
- [50] Kauf, T. L., Mohamed, A. F., Hauber, A. B., et al. 2012. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *The patient*, 5, 265-78.
- [51] Kieffer, T. L., De Meyer, S., Bartels, D. J., et al. 2012. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naive and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PloS one*, 7, e34372.
- [52] 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, 431-5.
- [53] Krishnan, S. M. & Dixit, N. M. 2011. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. *PLoS computational biology*, 7, e1001072.
- [54] Lauer, G. M. & Walker, B. D. 2001. Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 345, 41-52.
- [55] Lavanchy, D. 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17, 107-15.

- [56] Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., et al. 2013. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*, 368, 1878-87.
- [57] Lee, Y. A. & Friedman, S. L. 2014. Reversal, maintenance or progression: What happens to the liver after a virologic cure of hepatitis C? *Antiviral research*.
- [58] Maasoumy, B., Port, K., Markova, A. A., et al. 2013. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS one*, 8, e55285.
- [59] Macartney, M. J., Irish, D., Bridge, S. H., et al. 2014. Telaprevir or boceprevir based therapy for chronic hepatitis C infection: Development of resistance-associated variants in treatment failure. *Antiviral research*, 105C, 112-117.
- [60] Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., et al. 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of viral hepatitis*, 20, 524-9.
- [61] Manns, M. P. & von Hahn, T. 2013. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nature reviews. Drug discovery*, 12, 595-610.
- [62] Manos, M. M., Darbinian, J., Rubin, J., et al. 2013. The effect of hepatitis C treatment response on medical costs: a longitudinal analysis in an integrated care setting. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*, 19, 438-47.
- [63] Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., et al. 2010. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*, 51, 1122-6.
- [64] Maruoka, D., Imazeki, F., Arai, M., et al. 2012. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27, 291-9.
- [65] Mauss, S., Berg, T., Jürgen, R., et al. 2013. *Hepatology. A Clinical Textbook.*, Druckhaus Süd.
- [66] Montalto, G., Cervello, M., Giannitrapani, L., et al. 2002. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 963, 13-20.
- [67] Morisco, F., Granata, R., Stroffolini, T., et al. 2013. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology : WJG*, 19, 2793-8.
- [68] MSD SHARP & DOHME GMBH. 2012. Information für Angehörige der medizinischen Fachkreise über Arzneimittelinteraktionen zwischen Victrelis (Boceprevir) und Ritonavir-geboosterten HIV-Proteaseinhibitoren.
- [69] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014a. Fachinformation PegIntron, Stand Mai 2014.
- [70] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014b. Fachinformation REBETOL, Stand April 2014.
- [71] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014c. Fachinformation Victrelis (Boceprevir), Stand März 2014.
- [72] MSD SHARP & DOHME GMBH. 2011a. Boceprevir (VICTRELIS®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9/2011-08-29\\_Modul3A\\_Boceprevir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9/2011-08-29_Modul3A_Boceprevir.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [73] MSD SHARP & DOHME GMBH. 2011b. Boceprevir (VICTRELIS®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9/2011-08-29\\_Modul4A\\_Boceprevir.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].

- [ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29\\_Modul4A\\_Boceprevir.pdf](http://www.ba.de/downloads/92-975-10/2011-08-29_Modul4A_Boceprevir.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [74] 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*, 9, 34.
- [75] Negro, F. & Alberti, A. 2011. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int*, 31 Suppl 2, 1-3.
- [76] Niederau, C. & Kapagiannidis, C. 2006. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland. *Med Klin*, 101, 448-57.
- [77] Niederau, C., Hüppe, D., Zehnter, E., et al. 2012. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World journal of gastroenterology : WJG*, 18, 1339-47.
- [78] Palitzsch, K. D., Hottenträger, B., Schlottmann, K., et al. 1999. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 11, 1215-20.
- [79] Park, C., Jiang, S. & Lawson, K. A. 2013. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*.
- [80] Pawlotsky, J. M. 2002. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology*, 122, 1554-68.
- [81] Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 52, 889-900.
- [82] Pellicelli, A. M., Romano, M., Stroffolini, T., et al. 2012. HCV genotype 1a shows a better virological response to antiviral therapy than HCV genotype 1b. *BMC gastroenterology*, 12, 162.
- [83] Pfeiffer, K.-H. & Sarrazin, C. 2014. *Re-Therapie nach Tripleversagen, was ist zu beachten?* [Online]. Adresse: <http://www.hepatitisandmore.de/archiv/2013-2/1-re-therapie-nach-tripleversagen-was-ist-zu-beachten.shtml> [Aufgerufen am 14.04.2014].
- [84] Poethko-Müller, C., Zimmermann, R., Hamouda, O., et al. 2013. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*, 56, 707-715.
- [85] Poniachik J. 2006. Management of adverse reactions to chronic hepatitis C treatment. *Annals of Hepatology*, 5 (Suppl.1), 67-68.
- [86] Poordad, F., McCone, J., Jr., Bacon, B. R., et al. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*, 364, 1195-206.
- [87] Poynard, T., Imbert-Bismut, F., Munteanu, M., et al. 2004. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative hepatology*, 3, 8.
- [88] Probst, A., Probst, T., Zangerl, G., et al. 1995. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 40, 1805-15.
- [89] Robert Koch-Institut (RKI). 2005a. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis B, C und D im Jahr 2004 *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 46. Verfügbar:

- [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Ausgabenlinks/46\\_05.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2005/Ausgabenlinks/46_05.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [90] Robert Koch-Institut (RKI). 2005b. *Hepatitis C: Informationen für Betroffene und Gefährdete* [Online]. [Aufgerufen am Zugriffsdatum: 04. April 2014].
- [91] Robert Koch-Institut (RKI). 2006. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005 *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 46. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/Ausgabenlinks/46\\_06.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/Ausgabenlinks/46_06.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [92] Robert Koch-Institut (RKI). 2007. Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006 *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 49. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgaben/49\\_07.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2007/Ausgaben/49_07.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [93] Robert Koch-Institut (RKI). 2008. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2007 *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 46. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/46\\_08.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/46_08.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [94] Robert Koch-Institut (RKI). 2009. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 20. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [95] Robert Koch-Institut (RKI). 2010. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 20. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/20\\_10.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/Ausgaben/20_10.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [96] Robert Koch-Institut (RKI). 2011. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 29. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29\\_11.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29_11.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [97] Robert Koch-Institut (RKI). 2012a. DRUCK-Studie – Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 33. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/33\\_12.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/33_12.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [98] Robert Koch-Institut (RKI). 2012b. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 38. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38\\_12.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [99] Robert Koch-Institut (RKI). 2013a. DRUCK-Studie - Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland. 3. Newsletter August 2013. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_08-2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_08-2013.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 19.05.2014].

- [100] Robert Koch-Institut (RKI). 2013b. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis C im Jahre 2012. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 30. Verfügbar: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.04.2014].
- [101] Robert Koch-Institut (RKI). 2013c. DRUCK-Studie - Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland. 2. Newsletter Februar 2013. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_02-2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_02-2013.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [102] Robert Koch-Institut (RKI). 2014a. DRUCK-Studie - Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland. 4. Newsletter Januar 2014. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_01-2014.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_01-2014.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 19.05.2014].
- [103] Robert Koch-Institut (RKI). 2014b. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013 Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2013.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 05.08.2014].
- [104] Robert Koch-Institut (RKI). 2014c. *RKI - Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C* [Online]. Adresse: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html) [Aufgerufen am Zugriffsdatum: 20. Juni 2014].
- [105] Robert Koch-Institut (RKI). 2014d. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland - Virushepatitis C im Jahre 2013. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 31. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31\\_14.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/31_14.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 05.08.2014].
- [106] Robert Koch-Institut (RKI). 2014e. Jahresstatistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten, Deutschland 2013. *Epidemiologisches Bulletin* [Online], Nr. 16. Verfügbar: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/16\\_14.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/16_14.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 22.05.2014].
- [107] Roche Pharma AG 2012. Fachinformation Copegus, Stand Juli 2012.
- [108] Roche Pharma AG 2013. Fachinformation Pegasys, Stand Oktober 2013.
- [109] Rutter, K., Hofer, H., Beinhardt, S., et al. 2013. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 38, 118-23.
- [110] Sarasin-Filipowicz, M. 2010. Interferon therapy of hepatitis C: molecular insights into success and failure. *Swiss Med Wkly*, 140, 3-11.
- [111] 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, 289-351.
- [112] 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, 57-72.
- [113] Sarrazin, C., Berg, T., Wedemeyer, H., et al. 2014a. Aktuelle Empfehlung der DGVS zur Therapie der chronischen Hepatitis C.
- [114] Sarrazin, C., Buggisch, P., Hinrichsen, H., et al. 2014b. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. *Z Gastroenterol*, 52, 311-313.

- [115] Schmidt, W. N., Nelson, D. R., Pawlotsky, J. M., et al. 2013. Direct-Acting Antiviral Agents and the Path to Interferon Independence. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*.
- [116] Schneider, M. D. & Sarrazin, C. 2014. Therapien bei Hepatitis C. *Gastroenterologie up2date*, 10, 95-112.
- [117] Shepard, C. W., Finelli, L. & Alter, M. J. 2005. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet infectious diseases*, 5, 558-67.
- [118] Simmonds, P. 2004. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *The Journal of general virology*, 85, 3173-88.
- [119] Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., et al. 2005. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42, 962-73.
- [120] Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., et al. 2010a. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8, 280-8, 288 e1.
- [121] 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, e003231.
- [122] Singal, A. K., Singh, A., Jaganmohan, S., et al. 2010b. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8, 192-9.
- [123] Statistisches Bundesamt. 2014. Erneuter Anstieg der Bevölkerung für 2013 erwartet. Verfügbar:  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/01/PD14\\_07\\_12411pdf.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/01/PD14_07_12411pdf.pdf?_blob=publicationFile) [Aufgerufen am 23.05.2014].
- [124] Stauber, R. 2009. Nichtinvasive Diagnose der Leberfibrose bei chronischen Hepatopathien. *J Gastroenterol Hepatol Erkr*, 7, 12-17.
- [125] Sulkowski, M. S., Cooper, C., Hunyady, B., et al. 2011. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 8, 212-23.
- [126] Sulkowski, M. S., Gardiner, D. F., Rodriguez-Torres, M., et al. 2014. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *The New England journal of medicine*, 370, 211-21.
- [127] 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37, 473-81.
- [128] The French METAVIR Cooperative Study Group 1994. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 20, 15-20.
- [129] Thierfelder, W., Heisel, H., Schreier, E., et al. 1999. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen*, 61, S110-S114.
- [130] Toshikuni, N., Arisawa, T. & Tsutsumi, M. 2014. Hepatitis C-related liver cirrhosis - strategies for the prevention of hepatic decompensation, hepatocarcinogenesis, and mortality. *World journal of gastroenterology : WJG*, 20, 2876-2887.

- [131] 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 : the journal of the American Medical Association*, 308, 2584-93.
- [132] Vermehren, J., Schlosser, B., Domke, D., et al. 2012. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one*, 7, e41206.
- [133] Wantuck, J. M., Ahmed, A. & Nguyen, M. H. 2014. Review article: the epidemiology and therapy of chronic hepatitis C genotypes 4, 5 and 6. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 39, 137-47.
- [134] Wedemeyer, H., Hardtke, S. & Cornberg, M. 2012. Therapie der Hepatitis C. *Chemother J*, 21, 1-7.
- [135] World Health Organization. 2014. *Hepatitis C. Fact sheet N°164* [Online]. [Aufgerufen am 20. Juni].
- [136] Younossi, Z. M., Stepanova, M., Nader, F., et al. 2013. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37, 647-52.
- [137] Zignego, A. L., Ferri, C., Pileri, S. A., et al. 2007. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 39, 2-17.

### 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 3-13 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	1	168 Tage
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	1	168 Tage
DCV/SOF/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	1	168 Tage
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	1	168 Tage
DCV/SOF/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	1	168 Tage
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
DCV/SOF	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen  SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen  SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen  PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>  RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	1	DCV 168 Tage  PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen  PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>  RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	1	DCV 168 Tage  PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen  PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>  RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	1	DCV 168 Tage  PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
DCV/SOF/RBV	GT1, 4 mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen RBV: oral täglich 12-24 Wochen	1	84-168 Tage
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	TVR: oral täglich 12 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	1	TVR: 84 Tage PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	TVR: oral täglich 12 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	1	TVR: 84 Tage PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	BOC: oral dreimal täglich 24, 32 oder 44 Wochen <sup>2</sup> PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup> RBV: oral täglich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup>	1	BOC 168-308 Tage PEG-IFNa und RBV: 196-336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	BOC: oral dreimal täglich 24, 32 oder 44 Wochen <sup>2</sup> PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup> RBV: oral täglich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup>	1	BOC 168-308 Tage PEG-IFNa und RBV: 196-336 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup>	1	PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup>	1	PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
PEG-IFNa/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 Tage

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
PEG-IFNa/RBV	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	1	PEG-IFNa und RBV: 168 oder 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>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.</p> <p><sup>1</sup> 24 Wochen PEG-IFNa/RBV bei Patienten bei denen nach Woche 4 und 12 keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist, 48 Wochen PEG-IFNa/RBV bei Patienten, bei denen nur zu Woche 4 oder 12 keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist</p> <p><sup>2</sup> HCV-RNA zu Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar: BOC 24 Wochen, PEG-IFNa/RBV 28 Wochen. HCV-RNA zu Woche 8 nachweisbar, zu Woche 24 nicht nachweisbar sowie Non-Responder und Relapser: BOC 32 Wochen, PEG-IFNa/RBV 48 Wochen. Patienten mit Zirrhose und Null-Responder: BOC 44 Wochen, PEG-IFNa/RBV 48 Wochen.</p> <p><sup>3</sup> 24 oder 48 Wochen bei niedriger Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen, 48 Wochen bei hoher Viruslast oder ohne rasches virologisches Ansprechen</p> <p>BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.</p>				

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

### Zu bewertendes Arzneimittel

DCV ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit einer chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-4 (Bristol-Myers Squibb, 2014). Bei Infektion mit HCV-Genotyp 1 sollte DCV in Kombination mit SOF verabreicht werden, bei Infektion mit HCV-Genotyp 2 in Kombination mit SOF mit oder ohne RBV. Bei Infektion mit HCV-Genotyp 3 sollte DCV bei Therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose in Kombination mit SOF verabreicht werden, bei Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose in Kombination mit SOF/RBV. Bei Infektion mit HCV-Genotyp 4 kann DCV in Kombination mit SOF oder mit PEG-IFNa und RBV verabreicht werden. Bei Infektion mit HCV-Genotyp 1 oder 4 kann die zusätzliche Anwendung von RBV erwogen werden.

Die Behandlungsdauer beträgt bei Patienten ohne Zirrhose, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert sind, 12 Wochen und kann bei vorbehandelten Patienten auf 24 Wochen verlängert werden. Für Patienten mit kompensierter Zirrhose, die mit HCV-Genotyp 1 oder 4 infiziert sind, beträgt die Behandlungsdauer 24 Wochen und kann bei Therapie-naiven Patienten mit günstigen Prognosefaktoren auf 12 Wochen verkürzt werden.

Für Patienten mit einer Infektion mit HCV-Genotyp 2 liegt die Behandlungsdauer im Ermessen des Arztes, für die vorliegende Berechnung wird von einer Behandlungsdauer von 24 Wochen ausgegangen, entsprechend der der Zulassung zugrundeliegenden Studie.

Für Therapie-naive Patienten ohne Zirrhose mit einer Infektion mit HCV-Genotyp 3 liegt die Behandlungsdauer ebenfalls im Ermessen des Arztes, auch hier wird für die vorliegende

Berechnung von einer Behandlungsdauer von 24 Wochen ausgegangen, entsprechend der Zulassung zugrundeliegenden Studie.. Bei Vorbehandlung und/oder Zirrhose beträgt die Behandlungsdauer 24 Wochen.

Werden Patienten mit HCV-Genotyp 4-Infektion mit DCV/PEG-IFNa/RBV behandelt, beträgt die Behandlungsdauer mit DCV 24 Wochen, die Dauer der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV ist abhängig vom virologischen Ansprechen. Liegt die HCV-RNA nach 4 und nach 12 Behandlungswochen unter der Nachweisgrenze, wird die Behandlung nach 24 Wochen beendet. Ist zu einem dieser Zeitpunkte HCV-RNA nachweisbar, beträgt die Gesamtdauer der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV 48 Wochen.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

TVR ist in Kombination mit PEG-IFNa und RBV zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen (Janssen-Cilag GmbH, 2013). Die Dauer der Behandlung mit TVR beträgt 12 Wochen, die Dauer der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV ist bei Therapie-naiven Patienten und bei Patienten mit Relapse abhängig vom virologischen Ansprechen. Liegt die HCV-RNA nach 4 und nach 12 Behandlungswochen unter der Nachweisgrenze, wird die Behandlung nach 24 Wochen beendet. Ist zu einem dieser Zeitpunkte HCV-RNA nachweisbar, beträgt die Gesamtdauer der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV 48 Wochen. Bei Patienten mit partiellem Ansprechen oder Null-Respondern beträgt die Gesamtdauer der Behandlung mit PEG-IFNa/RBV 48 Wochen

BOC ist in Kombination mit PEG-IFNa und RBV zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 zugelassen (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a). Die Therapie beginnt bei Therapie-naiven Patienten mit einer 4-wöchigen Gabe von PEG-IFNa/RBV. Darauf folgt eine Behandlung mit der Dreifachkombination BOC/PEG-IFNa/RBV, deren Dauer vom virologischen Ansprechen abhängt. Ist zu Woche 8 und Woche 24 keine HCV-RNA nachweisbar, beträgt die Dauer 24 Wochen. Ist HCV-RNA zu Woche 8 nachweisbar, zu Woche 24 nicht nachweisbar, beträgt die Dauer der Triple-Therapie 32 Wochen, gefolgt von einer weiteren 12-wöchigen Behandlung mit PEG-IFNa/RBV. Bei Patienten mit Zirrhose beträgt die Dauer der Triple-Therapie 44 Wochen.

Die Behandlungsdauer mit PEG-IFNa/RBV bei Infektion mit HCV-Genotyp 1 beträgt 24 oder 48 Wochen bei niedriger Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen, 48 Wochen bei hoher Viruslast oder ohne rasches virologisches Ansprechen.

Für PEG-IFNa-2a (Pegasys®) gilt in der Kombination mit RBV bei Infektion mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen (Roche Pharma AG, 2013). Für HCV-Genotyp 4 beträgt die Behandlungsdauer 48 Wochen und kann bei schnellem virologischem Ansprechen auf 24 Wochen verkürzt werden.

Für PEG-IFNa-2b (PegIntron®) gilt in der Kombination mit RBV bei Infektion mit den HCV-Genotypen 2 oder 3 eine Behandlungsdauer von 24 Wochen (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b). Für Genotyp 4 beträgt die Behandlungsdauer 48 Wochen und kann bei

niedriger Ausgangsviruslast und schnellem virologischem Ansprechen auf 24 Wochen verkürzt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	168
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	168

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
DCV/SOF/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	168
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen	168
DCV/SOF/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen SOF: oral einmal täglich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	168
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/SOF	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen	84-168
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	168 (DCV) 168-336 (PEG-IFNa/RBV)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	168-336 (PEG-IFNa/RBV)
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 24 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	168-336 (PEG-IFNa/RBV)
DCV/SOF/RBV	GT1, 4 mit Zirrhose	DCV: oral einmal täglich 12-24 Wochen SOF: oral einmal täglich 12-24 Wochen RBV: oral täglich 12- 24 Wochen	84-168
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	TVR: oral täglich 12 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	84 (TVR) 168-336 (PEG-IFNa/RBV)
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	TVR: oral täglich 12 Wochen PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>1</sup>	84 (TVR) 168-336 (PEG-IFNa/RBV)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	BOC: oral dreimal täglich 24, 32 oder 44 Wochen <sup>2</sup> PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup> RBV: oral täglich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup>	168-308 (BOC) 196-336 (PEG-IFNa/RBV)
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	BOC: oral dreimal täglich 24, 32 oder 44 Wochen <sup>2</sup> PEG-IFNa subkutan einmal wöchentlich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup> RBV: oral täglich 28 oder 48 Wochen <sup>2</sup>	168-308 (BOC) 196-336 (PEG-IFNa/RBV)
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup>	168-336
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup> RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen <sup>3</sup>	168-336
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
PEG-IFNa/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	168

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
PEG-IFNa/RBV	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	168
PEG-IFNa/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 Wochen RBV: oral täglich 24 Wochen	168
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	168-336
PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	168-336
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	PEG-IFNa: subkutan einmal wöchentlich 24 oder 48 Wochen RBV: oral täglich 24 oder 48 Wochen	168-336
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>1</sup> 24 Wochen PEG-IFNa/RBV bei Patienten, bei denen nach Woche 4 und 12 keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist, 48 Wochen PEG-IFNa/RBV bei Patienten, bei denen nur zu Woche 4 oder 12 keine HCV-RNA mehr nachweisbar ist</p> <p><sup>2</sup> HCV-RNA zu Woche 8 und Woche 24 nicht nachweisbar: BOC 24 Wochen, PEG-IFNa/RBV 28 Wochen. HCV-RNA zu Woche 8 nachweisbar, zu Woche 24 nicht nachweisbar: BOC 32 Wochen, PEG-IFNa/RBV 48 Wochen. Patienten mit Zirrhose: BOC 44 Wochen, PEG-IFNa/RBV 48 Wochen.</p> <p><sup>3</sup> 24 oder 48 Wochen bei niedriger Viruslast mit raschem virologischem Ansprechen, 48 Wochen bei hoher Viruslast oder ohne rasches virologisches Ansprechen</p> <p>BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmtablette SOF: 1 Filmtablette	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168DDD (0,4 g)
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, mit Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmtablette SOF: 1 Filmtablette	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168DDD (0,4 g)
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibit or- Behandlung, ohne Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmtablette SOF: 1 Filmtablette	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168DDD (0,4 g)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen	DCV: 168 DDD (60 mg) SOF: 168 DDD (0,4 g)
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen	DCV: 168 DDD (60 mg) SOF: 168 DDD (0,4 g)
DCV/SOF/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen RBV: 5 Filmdröckchen	DCV: 168 DDD (60 mg) SOF: 168 DDD (0,4 g) RBV: 168 DDD (1 g)
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen	DCV: 168 DDD (60 mg) SOF: 168 DDD (0,4 g)
DCV/SOF/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen RBV: 5 Filmdröckchen	DCV: 168 DDD (60 mg) SOF: 168 DDD (0,4 g) RBV: 168 DDD (1 g)
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168 DDD (0,4 g)
DCV/SOF	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmdröckchen SOF: 1 Filmdröckchen	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168 DDD (0,4 g)

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmtablette SOF: 1 Filmtablette	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84 -168 DDD (0,4 g)
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168 (DCV) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	DCV: 1 Filmtablette PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	DCV: 168 DDD (60 mg) PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	168 (DCV) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	DCV: 1 Filmtablette PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	DCV: 168 DDD (60 mg) PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
DCV/PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	168 (DCV) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	DCV: 1 Filmtablette PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	DCV: 168 DDD (60 mg) PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DCV/SOF/RBV	GT1, 4 mit Zirrhose	84-168	DCV: 1 Filmtablette SOF: 1 Filmtablette RBV: 5 Filmtabletten	DCV: 84-168 DDD (60 mg) SOF: 84-168 DDD (0,4 g) RBV: 84-168 DDD (1 g)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	84 (TVR) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	TVR: 6 Filmtabletten PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	TVR 84 DDD (2,25 g) PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, mit Zirrhose	84 (TVR) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	TVR: 6 Filmtabletten PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	TVR 84 DDD (2,25 g) PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	168-308 (BOC) 168-336 (PEG-IFNa/R BV)	BOC: 12 Hartkapseln PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	BOC 168-308 DDD (2,4 g) PEG-IFNa-2a 196-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 196-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe</b>	<b>Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
PEG-IFNa/RBV/BOC	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, mit Zirrhose	168-308 (BOC) 168-336 (PEG-IFNa/RBV)	BOC: 12 Hartkapseln PEG-IFNa: 1 Fertipgen RBV: 5 Filmltabletten	BOC 168-308 DDD (2,4 g) PEG-IFNa-2a 196-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 196-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	168-336	PEG-IFNa: 1 Fertipgen RBV: 5 Filmltabletten	PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
PEG-IFNa/RBV	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibit or-basierten Behandlung, mit Zirrhose	168-336	PEG-IFNa: 1 Fertipgen RBV: 5 Filmltabletten	PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibit or-Behandlung, ohne Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibit or-Behandlung, mit Zirrhose	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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)
PEG-IFNa/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168	PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 4 bzw. 5 Filmtabletten <sup>2</sup>	PEG-IFNa-2a 168 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168 DDD (15 µg) RBV 168 bzw. 134,4 DDD (1 g) <sup>2</sup>
PEG-IFNa/RBV	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168	PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 4 bzw. 5 Filmtabletten <sup>2</sup>	PEG-IFNa-2a 168 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168 DDD (15 µg) RBV 168 bzw. 134,4 DDD (1 g) <sup>2</sup>
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	168-336	PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	168-336	PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	168-336	PEG-IFNa: 1 Fertigpen RBV: 5 Filmtabletten	PEG-IFNa-2a 168-336 DDD (26 µg) PEG-IFNa-2b 168-336 DDD (15 µg) RBV168-336 DDD (1 g)

<sup>1</sup> Bei gleichzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4- oder P-gp-Inhibitoren ist die empfohlene Tagesdosis 30 mg, bei gleichzeitiger Behandlung mit moderaten CYP3A4- oder P-gp-Induktoren ist die empfohlene Tagesdosis 90 mg. Dadurch ändert sich in diesen Fällen die Anzahl der DDD entsprechend.

<sup>2</sup> In Kombination mit Pegasys 800 mg (4 Filmtabletten) für Therapie-naive Patienten, 1000 mg für vorbehandelte Patienten; in Kombination mit PegIntron 1000 mg (5 Filmtabletten)

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; DDD: Defined Daily Dose; GT: Genotyp; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Defined Daily Doses (DDD) wurden der Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC) Klassifikation entnommen (WIdO, 2014). Der tägliche Verbrauch von PEG-IFNa und RBV wurde entsprechend den Fachinformationen für PEG-IFNa-2a (Roche Pharma AG, 2013) und PEG-IFNa-2b (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b) anhand des Körpergewichts des durchschnittlichen Hepatitis C-Patienten von 73,6 kg (Hüppe et al., 2008) ermittelt. Daraus ergibt sich für PEG-IFNa-2a ein Verbrauch von 180 µg/Woche=25,71 µg/Tag. Dies entspricht gerundet der DDD von 26 µg. Für PEG-IFNa-2b ergibt sich ein Verbrauch von 100 µg/Woche=14,29 µg/Tag. Dies entspricht gerundet in etwa ebenfalls der DDD von 15 µg.

Für RBV ergibt sich für den durchschnittlichen Hepatitis C-Patienten in Kombination mit PEG-IFNa-2a für die HCV-Genotypen 1 und 4 ein Verbrauch von 1 g/Tag, was der DDD entspricht, für die HCV-Genotypen 2 und 3 ein Verbrauch von 800 mg/Tag, entsprechend 0,8 DDD, für Therapie-naive Patienten und von 1000 mg (1 DDD) für vorbehandelte Patienten. In Kombination mit PEG-IFNa-2b oder DCV/SOF ergibt sich für alle Genotypen ein Verbrauch von 1 g/Tag, entsprechend 1 DDD. In Kombination mit DCV und SOF ergibt sich ebenfalls ein Verbrauch von 1 g/Tag, entsprechend 1 DDD (Bristol-Myers Squibb, 2014).

Für DCV und SOF sind noch keine DDD festgelegt. Für DCV wurde die in der Fachinformation angegebene fixe Tagesdosis von 60 mg als DDD angenommen (Bristol-Myers Squibb, 2014). Für SOF schlägt die WHO eine DDD von 0,4 g vor (WHO, 2014).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
DCV/SOF	Daklinza 60 mg Filmtabletten, 28 St.: 13.325,25 Sovaldi 400 mg Filmtabletten, 28 St.: 19.999,46	12.565,72  18.858,76
DCV/SOF/RBV	Daklinza 60 mg Filmtabletten, 28 St.: 13.325,25 Sovaldi 400 mg Filmtabletten, 28 St.: 19.999,46 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 769,57 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 84 St: 385,01	12.565,72  1.8858,76  731,77  365,46

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
DCV/PEG-IFNa/RBV	Daklinza 60 mg Filmtabletten, 28 St.: 13.325,25 Pegasys 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 12 St.: 3.362,30 Copegus 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 1.004,21	12.565,72  3.052,34  822,24
	Daklinza 60 mg Filmtabletten, 28 St.: 13.325,25 PegIntron 100 µg Pul.+L.M.z.H.e.ILO i.Clearcl.F.P., 12 St.: 3.312,04 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 769,57	12.565,72  3.040,85  731,77
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
PEG-IFNa/RBV/TVR	Pegasys 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 12 St.: 3.362,30 Copegus 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 1.004,21 Incivo 375 mg Filmtabletten, 168 ST.: 9.663,53	3.052,34  822,24  9.661,73
	PegIntron 100 µg Pul.+L.M.z.H.e.ILO i.Clearcl.F.P., 12 St.: 3.312,04 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 769,57 Incivo 375 mg Filmtabletten, 168 ST.: 9.663,53	3.040,85  731,77  9.661,73
PEG-IFNa/RBV/BOC	Pegasys 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 12 St.: 3.362,30 Pegasys 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 4 St.: 1.147,34 Copegus 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 1.004,21 Vitreliis 200 mg Hartkapseln, 336 St.: 3.146,09	3.052,34  1.042,82  822,24  3.144,29
	PegIntron 100 µg Pul.+L.M.z.H.e.ILO i.Clearcl.F.P., 12 St.: 3.312,04 PegIntron 100 µg Pul.+L.M.z.H.e.ILO i.Clearcl.F.P., 4 St.: 1.152,92 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 769,57 Vitreliis 200 mg Hartkapseln, 336 St.: 3.146,09	3.040,85  1.059,50  731,77  3.144,29

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
PEG-IFNa/RBV	Pegasys 180 µg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 12 St.: 3.362,30 Copegus 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 1.004,21	3.052,34 822,24
	PegIntron 100 µg Pul.+L.M.z.H.e.ILO i.Clearcl.F.P., 12 St.: 3.312,04 Ribavirin ratiopharm 200 mg Filmtabletten, 168 St.: 769,57	3.040,85 731,77
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.		

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

Mit Ausnahme des Preises für Daklinza wurden die Angaben der aktuell gültigen Lauer-Taxe entnommen (Lauer-Fischer GmbH, 2014). Vom Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Herstellerrabatt laut Lauer-Taxe sowie der Apothekenabschlag in Höhe von 1,80 €) abgezogen. Gemäß der Fachinformationen der RBV-Präparate ist PEG-IFNa-2a mit Copegus zu kombinieren (Roche Pharma AG, 2012). Das günstigste RBV-Präparat, das mit PEG-IFNa-2b kombiniert werden kann, ist Ribavirin-ratiopharm. (Ratiopharm, 2012).

### 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 3-17 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 3-17: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
DCV/SOF 24 Wochen	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2

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
DCV/SOF 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2
DCV/SOF/RBV 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Harnsäure	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Schwangerschaftstest	10	10
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2
DCV/SOF 24 Wochen	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2
DCV/SOF/RBV 24 Wochen	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Harnsäure	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Schwangerschaftstest	10	10
		Behandlungspauschale	2	2
Laborpauschale	2	2		
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2

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

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
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
DCV/PEG-IFNa/RBV 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
DCV/PEG-IFNa/RBV 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4

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

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
DCV/PEG-IFNa/RBV 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
DCV/SOF/RBV 12-24 Wochen	GT1, 4 mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2-3	2-3
		Vollständiges Blutbild	5-8	5-8
		Leberfunktionswerte	5-8	5-8
		Schilddrüsenfunktionswerte	5-8	5-8
		Serum-Kreatinin	5-8	5-8
		Harnsäure	5-8	5-8
		Elektrolyte	5-8	5-8
		Schwangerschaftstest	7-10	7-10
		Behandlungspauschale	1-2	1-2
		Laborpauschale	1-2	1-2
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
PEG-IFNa/RBV/TVR 12 Wochen (TVR) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4

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

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
		Laborpauschale	2-4	2-4
PEG-IFNa/RBV/TVR 12 Wochen (TVR) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
PEG-IFNa/RBV/BOC 24-44 Wochen (BOC) 28-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	4	4
		Vollständiges Blutbild	9-14	9-14
		Leberfunktionswerte	9-14	9-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	9-14	9-14
		Serum-Kreatinin	9-14	9-14
		Harnsäure	9-14	9-14
		Elektrolyte	9-14	9-14
		Schwangerschaftstest	11-16	11-16
		Behandlungspauschale	3-4	3-4
		Laborpauschale	3-4	3-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
PEG-IFNa/RBV/BOC 24-44 Wochen (BOC) 28-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	4	4
		Vollständiges Blutbild	9-14	9-14
		Leberfunktionswerte	9-14	9-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	9-14	9-14
		Serum-Kreatinin	9-14	9-14
		Harnsäure	9-14	9-14
		Elektrolyte	9-14	9-14
		Schwangerschaftstest	11-16	11-16
		Behandlungspauschale	3-4	3-4
		Laborpauschale	3-4	3-4
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	Nicht zutreffend	-	-
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	Nicht zutreffend	-	-
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Harnsäure	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Schwangerschaftstest	10	10
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2

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
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Harnsäure	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Schwangerschaftstest	10	10
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3	3
		Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionswerte	8	8
		Schilddrüsenfunktionswerte	8	8
		Serum-Kreatinin	8	8
		Harnsäure	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Schwangerschaftstest	10	10
		Behandlungspauschale	2	2
		Laborpauschale	2	2

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
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3-4	3-4
		Vollständiges Blutbild	8-14	8-14
		Leberfunktionswerte	8-14	8-14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8-14	8-14
		Serum-Kreatinin	8-14	8-14
		Harnsäure	8-14	8-14
		Elektrolyte	8-14	8-14
		Schwangerschaftstest	10-16	10-16
		Behandlungspauschale	2-4	2-4
		Laborpauschale	2-4	2-4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-17 aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen für Daklinza<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb, 2014), Sovaldi<sup>®</sup> (Gilead Sciences Inc., 2014), Pegasys<sup>®</sup> (Roche Pharma AG, 2013), PegIntron<sup>®</sup> (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014b), Copegus<sup>®</sup> (Roche Pharma AG, 2012), Ribavirin-ratiopharm<sup>®</sup> (Ratiopharm, 2012), Incivo<sup>®</sup> (Janssen-Cilag GmbH, 2013) und Victrelis<sup>®</sup> (MSD SHARP & DOHME GMBH, 2014a) entnommen. Dabei wurde nur die Behandlungsdauer betrachtet. Untersuchungen, die für alle Patienten vor Therapiebeginn anfallen (z. B. Bestimmung des HCV-Genotyps), wurden nicht berücksichtigt.

### **Bestimmung der HCV-RNA**

Die Bestimmung der HCV-RNA-Konzentration ist bei Behandlung mit DCV in den Wochen 4, 12 und ggf. 24, bei Behandlung mit PEG-IFNa/RBV in den Wochen 4, 12, 24 und 48, bei Behandlung mit BOC zusätzlich in Woche 8 erforderlich.

### **Blutuntersuchungen**

Bei Behandlung mit PEG-IFNa oder RBV sind ein vollständiges Blutbild, die Untersuchung der Laborparameter zur Leber- und Schilddrüsenfunktion sowie die Bestimmung von Serum-Kreatinin, Harnsäure und Elektrolyten zu Beginn der Behandlung, nach 2 und 4 Wochen und danach alle 4 Wochen erforderlich.

### **Schwangerschaftstests**

Die Behandlung mit RBV erfordert monatliche Schwangerschaftstests bis 4 Monate nach Behandlungsende.

### **Behandlungs- und Laborpauschale**

Die Behandlung mit DCV soll durch einen in der Behandlung der chronischen HCV-Infektion erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Daher fallen für die notwendigen regelmäßigen Untersuchungen einmal pro Quartal die Behandlungspauschale und die Laborpauschale an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>		<b>EBM-Ziffer</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
HCV-RNA-Bestimmung		32823	89,50
Serum-Kreatinin		32066	0,25
Vollständiges Blutbild		32122	1,10
Leberfunktionswerte			1,00
	Bilirubin gesamt	32058	0,25
	GOT	32069	0,25
	GPT	32070	0,25
	Gamma-GT	32071	0,25
Schilddrüsenfunktionswerte			6,70
	TSH	32101	3,00
	Freies Thyroxin	32320	3,70
Harnsäure		32064	0,25
Elektrolyte			0,75
	Kalium	32081	0,25
	Calcium	32082	0,25
	Natrium	32083	0,25
Schwangerschaftsnachweis		32132	1,30
Behandlungspauschale (Internistische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr)		13211	20,46
Laborpauschale (Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, Transfusionsmedizin und ermächtigte Fachwissenschaftler der Medizin bei Probeneinsendungen)		12220	1,42
GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; HCV-RNA: Hepatitis C-Virus-Ribonukleinsäure; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.			

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

Die EBM-Ziffern für Laboruntersuchungen und ärztliche Leistungen und die dazugehörigen Vergütungen wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 3. Quartal 2014, entnommen (KBV, 2014).

*Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (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 3-19: 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)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>37.387.584,72-58.117.518,94</b>
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>2.641.973,76-4.106.843,52</b>
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>570.097,44-886.193,88</b>

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
DCV/SOF 24 Wochen	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>312,26</b>	<b>62.764,26</b>
DCV/SOF 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>312,26</b>	<b>4.708.256,28</b>
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Vollständiges Blutbild	8,80	
		Leberfunktionswerte	8,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60	
		Serum-Kreatinin	2,00	
		Harnsäure	2,00	
		Elektrolyte	6,00	
		Schwangerschaftstest	13,00	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66</b>	<b>6.116.541,48</b>
DCV/SOF 24 Wochen	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>312,26</b>	<b>19.494.704,06</b>

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
DCV/SOF/RBV 24 Wochen	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Vollständiges Blutbild	8,80	
		Leberfunktionswerte	8,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60	
		Serum-Kreatinin	2,00	
		Harnsäure	2,00	
		Elektrolyte	6,00	
		Schwangerschaftstest	13,00	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66</b>	<b>11.917.885,14</b>
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>1.397.321,28- 2.172.080,56</b>
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>598.823,28- 930.847,06</b>
DCV/SOF 12-24 Wochen	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00-268,50	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>200,88-312,26</b>	<b>111.689,28- 173.616,56</b>

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
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup> 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358,00	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>2.821.770,96-4.222.431,12</b>
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup> 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358,00	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>1.209.272,46-1.809.526,62</b>

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
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup> 24 Wochen (DCV) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	268,50-358,00	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>225.546,96- 337.503,12</b>
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> 12-24 Wochen	GT1, 4 mit Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	179,00-268,50	
		Vollständiges Blutbild	5,50-8,80	
		Leberfunktionswerte	5,00-8,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	33,50-53,60	
		Serum-Kreatinin	1,25-2,00	
		Harnsäure	1,25-2,00	
		Elektrolyte	3,75-6,00	
		Schwangerschaftstest	9,10-13,00	
		Behandlungspauschale	20,46-40,92	
		Laborpauschale	1,42-2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>260,23-405,66</b>	<b>3.619.5239,07- 5.642.324,94</b>

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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
PEG-IFNa/RBV/ TVR 12 Wochen (TVR) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	268,50-358,00	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>75.501.033,54- 112.977.955,38</b>
PEG-IFNa/RBV/ TVR 12 Wochen (TVR) 24-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	268,50-358,00	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>5.335.240,32- 7.983.527,04</b>

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
PEG-IFNa/RBV/ BOC <sup>1</sup> 24-44 Wochen (BOC) 28-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	358	
		Vollständiges Blutbild	9,90-15,40	
		Leberfunktionswerte	9,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	60,30-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,25-3,50	
		Harnsäure	2,25-3,50	
		Elektrolyte	6,75-10,50	
		Schwangerschaftstest	14,30-20,80	
		Behandlungspauschale	61,38-81,84	
		Laborpauschale	4,26-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>528,39-607,02</b>	<b>98.343.418,41- 112.977.955,38</b>
PEG-IFNa/RBV/ BOC <sup>1</sup> 24-44 Wochen (BOC) 28-48 Wochen (PEG-IFNa/RBV)	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	358	
		Vollständiges Blutbild	9,90-15,40	
		Leberfunktionswerte	9,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktions- werte	60,30-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,25-3,50	
		Harnsäure	2,25-3,50	
		Elektrolyte	6,75-10,50	
		Schwangerschaftstest	14,30-20,80	
		Behandlungspauschale	61,38-81,84	
		Laborpauschale	4,26-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>528,39-607,02</b>	<b>6.949.385,28- 7.983.527,04</b>

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
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> 24-48 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>75.501.033,54-112.977.955,38</b>
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> 24-48 Wochen	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>5.335.240,32-7.983.527,04</b>
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	Nicht zutreffend	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>

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
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	Nicht zutreffend	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Vollständiges Blutbild	8,80	
		Leberfunktionswerte	8,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60	
		Serum-Kreatinin	2,00	
		Harnsäure	2,00	
		Elektrolyte	6,00	
		Schwangerschaftstest	13,00	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66</b>	<b>6.116.541,48</b>
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Vollständiges Blutbild	8,80	
		Leberfunktionswerte	8,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60	
		Serum-Kreatinin	2,00	
		Harnsäure	2,00	
		Elektrolyte	6,00	
		Schwangerschaftstest	13,00	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66</b>	<b>25.325.759,46</b>

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
PEG-IFNa/RBV 24 Wochen	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50	
		Vollständiges Blutbild	8,80	
		Leberfunktionswerte	8,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60	
		Serum-Kreatinin	2,00	
		Harnsäure	2,00	
		Elektrolyte	6,00	
		Schwangerschaftstest	13,00	
		Behandlungspauschale	40,92	
		Laborpauschale	2,84	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66</b>	<b>11.917.885,14</b>
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>2.821.770,96 - 4.222.431,12</b>

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
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>1.209.272,46-1.809.526,62</b>
PEG-IFNa/RBV 24-48 Wochen	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50-358	
		Vollständiges Blutbild	8,80-15,40	
		Leberfunktionswerte	8,00-14,00	
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60-93,80	
		Serum-Kreatinin	2,00-3,50	
		Harnsäure	2,00-3,50	
		Elektrolyte	6,00-10,50	
		Schwangerschaftstest	13,00-20,80	
		Behandlungspauschale	40,92-81,84	
		Laborpauschale	2,84-5,68	
		<b>Gesamt</b>	<b>405,66-607,02</b>	<b>225.546,96-337.503,12</b>

<sup>1</sup> Behandlungsalternative, Zahlen sind daher nicht additiv

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; HCV-RNA: Hepatitis-C-Virus-Ribonukleinsäure; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) 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.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie berechnen sich wie folgt:

### Anzahl der verbrauchten Packungen

Zunächst wird aus den Angaben in Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-15 die Gesamtzahl an Tabletten bzw. Fertigpens berechnet, die während der Behandlungsdauer verbraucht wird. Daraus und aus den in Tabelle 3-16 aufgeführten Packungsgrößen ergibt sich die Anzahl der Packungen, die für jedes Arzneimittel insgesamt verbraucht werden. Die Berechnung ist in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Berechnung der Anzahl der verbrauchten Packungen

Therapie Population	Behandlungsdauer (Wochen)	Tabletten pro Woche bzw. Fertigpens pro Woche	Tabletten bzw. Fertigpens gesamt	Packungsgröße (Tabletten bzw. Fertigpens pro Packung)	Anzahl Packungen gesamt
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung	12-24	7 (DCV) 7 (SOF)	84-168 (DCV) 84-168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	3-6 (DCV) 3-6 (SOF)
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	12-24	7 (DCV) 7 (SOF)	84-168 (DCV) 84-168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	3-6 (DCV) 3-6 (SOF)
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	24	7 (DCV) 7 (SOF)	168 (DCV) 168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	6 (DCV) 6 (SOF)

<b>Therapie Population</b>	<b>Behandlungs-dauer (Wochen)</b>	<b>Tabletten pro Woche bzw. Fertigpens pro Woche</b>	<b>Tabletten bzw. Fertigpens gesamt</b>	<b>Packungsgröße (Tabletten bzw. Fertigpens pro Packung)</b>	<b>Anzahl Packungen gesamt</b>
DCV/SOF GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	24	7 (DCV) 7 (SOF)	168 (DCV) 168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	6 (DCV) 6 (SOF)
DCV/SOF/RBV GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	24	7 (DCV) 7 (SOF) 35 (RBV)	168 (DCV) 168 (SOF) 840 (RBV)	28 (DCV) 28 (SOF) 168 (RBV)	6 (DCV) 6 (SOF) 5 (RBV)
DCV/SOF GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	24	7 (DCV) 7 (SOF)	168 (DCV) 168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	6 (DCV) 6 (SOF)
DCV/SOF/RBV GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	24	7 (DCV) 7 (SOF) 35 (RBV)	168 (DCV) 168 (SOF) 840 (RBV)	28 (DCV) 28 (SOF) 168 (RBV)	6 (DCV) 6 (SOF) 5 (RBV)
DCV/SOF GT4	12-24	7 (DCV) 7 (SOF)	84-168 (DCV) 84-168 (SOF)	28 (DCV) 28 (SOF)	3-6 (DCV) 3-6 (SOF)
DCV/PEG-IFNa/ RBV GT4	24 (DCV) 24-48 (PEG-IFNa/ RBV)	7 (DCV) 1 (PEG-IFNa) 35 (RBV)	168 (DCV) 24-48 (PEG-IFNa) 840-1680 (RBV)	28 (DCV) 12 (PEG-IFNa) 168 (RBV)	6 (DCV) 2-4 (PEG-IFNa) 5-10 (RBV)
DCV/SOF/RBV GT1, 4 mit Zirrhose	12-24	7 (DCV) 7 (SOF) 35 (RBV)	84-168 (DCV) 84-168 (SOF) 420-840 (RBV)	28 (DCV) 28 (SOF) 168 bzw. 84 (RBV)	3-6 (DCV) 3-6 (SOF) 2+1**-5 (RBV)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
PEG-IFNa/RBV/ TVR GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung	24-48 (PEG-IFNa/ RBV) 12 (TVR)	1 (PEG-IFNa) 35 (RBV) 42 (TVR)	24-48 (PEG-IFNa) 840-1680 (RBV) 504 (TVR)	12 (PEG-IFNa) 168 (RBV) 168 (TVR)	2-4 (PEG-IFNa) 5-10 (RBV) 3 (TVR)

Therapie Population	Behandlungsdauer (Wochen)	Tabletten pro Woche bzw. Fertigpens pro Woche	Tabletten bzw. Fertigpens gesamt	Packungsgröße (Tabletten bzw. Fertigpens pro Packung)	Anzahl Packungen gesamt
PEG-IFNa/RBV/BOC GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung	28-48 (PEG-IFNa/RBV) 24-44 (BOC)	1 (PEG-IFNa) 35 (RBV) 84 (BOC)	28-48 (PEG-IFNa) 980-1680 (RBV) 2016-3696 (BOC)	12 bzw. 4 (PEG-IFNa) 168 (RBV) 336 (BOC)	2+1*-4 (PEG-IFNa) 6***-10 (RBV) 6-11 (BOC)
PEG-IFNa/RBV GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung	24-48	1 (PEG-IFNa) 35 (RBV)	24-48 (PEG-IFNa) 840-1680 (RBV)	12 (PEG-IFNa) 168 (RBV)	2-4 (PEG-IFNa) 5-10 (RBV)
PEG-IFNa/RBV GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose, GT3	24	1 (PEG-IFNa) 35 bzw. 28 (RBV) <sup>1</sup>	24 (PEG-IFNa) 672 bzw. 840 (RBV)	12 (PEG-IFNa) 168 (RBV)	2 (PEG-IFNa) 4 bzw. 5 (RBV) <sup>2</sup>
PEG-IFNa/RBV GT4	24-48	1 (PEG-IFNa) 35 (RBV)	24-48 (PEG-IFNa) 840-1680 (RBV)	12 (PEG-IFNa) 168 (RBV)	2-4 (PEG-IFNa) 5-10 (RBV)
<sup>1</sup> 28 Tabletten Copegus in Kombination mit Pegasys, sonst 35 Tabletten <sup>2</sup> 4 Packungen Copegus in Kombination mit Pegasys, sonst 5 Packungen * 2x12 Fertigpens+1x4 Fertigpens **2x168 Tabletten+1x84 Tabletten *** Aufgerundet BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.					

### Arzneimittelkosten pro Patient

Im nächsten Schritt wird aus der Packungszahl und den in Tabelle 3-16 aufgeführten GKV-Preisen pro Packung zunächst die Kosten für jedes Arzneimittel einzeln und dann durch Addition die Summe der Arzneimittelkosten pro Patient ermittelt. Tabelle 3-21 zeigt das Ergebnis dieser Berechnung.

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient

Therapie Population	Anzahl Packungen gesamt	GKV-Preis pro Packung (€)	Arzneimittelkosten (€)	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung	3-6 (Daklinza)  3-6 (Sovaldi)	12.565,27  18.858,76	37.695,81- 75.391,62  56.576,28- 113.152,56	94.272,09- 188.544,18
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	3-6 (Daklinza)  3-6 (Sovaldi)	12.565,27  18.858,76	37.695,81- 75.391,62  56.576,28- 113.152,56	94.272,09- 188.544,18
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	6 (Daklinza) 6 (Sovaldi)	12.565,27 18.858,76	75.391,62 113.152,56	188.544,18
DCV/SOF GT2 Therapie-naiv	6 (Daklinza) 6 (Sovaldi)	12.565,27 18.858,76	75.391,62 113.152,56	188.544,18
DCV/SOF/RBV GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	6 (Daklinza) 6 (Sovaldi) 5 (Ribavirin ratiopharm)	12.565,27 18.858,76 731,77	75.391,62 113.152,56 3.658,85	192.203,03
DCV/SOF GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	6 (Daklinza) 6 (Sovaldi)	12.565,27 18.858,76	75.391,62 113.152,56	188.544,18
DCV/SOF/RBV GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	6 (Daklinza) 6 (Sovaldi) 5 (Ribavirin ratiopharm)	12.565,27 18.858,76 731,77	75.391,62 113.152,56 3.658,85	192.203,03
DCV/SOF GT4	3-6 (Daklinza)  3-6 (Sovaldi)	12.565,27  18.858,76	37.695,81- 75.391,62  56.576,28- 113.152,56	94.272,09- 188.544,18

<b>Therapie Population</b>	<b>Anzahl Packungen gesamt</b>	<b>GKV-Preis pro Packung (€)</b>	<b>Arzneimittelkosten (€)</b>	<b>Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient</b>
DCV/PEG-IFNa/ RBV GT4	6 (Daklinza)	12.565,27	75.391,62	85.607,50-95.823,38
	2-4 (Pegasys)	3.052,34	6.104,68- 12.209,36	
	5-10 (Copegus)	822,24	4.111,20- 8.222,40	
	6 (Daklinza) 2-4 (PegIntron)	12.565,27 3.040,85	75.391,62 6.081,70- 12.163,40	
	5-10 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	3.658,85- 7.317,70	85.132,17-94.872,72
DCV/SOF/RBV GT1, 4 mit Zirrhose	3-6 (Daklinza)	12.565,27	37.695,81- 75.391,62	96.101,09- 192.203,03
	3-6 (Sovaldi)	18.858,76	56.576,28- 113.152,56	
	2+1**-5 (Ribavirin ratiopharm)	731,77 bzw. 365,46	1.829,00- 3.658,85	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
PEG-IFNa/RBV/ TVR GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor -basierten Behandlung	2-4 (Pegasys)	3.052,34	6.104,68- 12.209,36	39.201,07-49.416,95
	5-10 (Copegus)	822,24	4.111,2- 8.222,40	
	3 (Incivo)	9.661,73	28.985,19	
	2-4 (PegIntron)	3.040,85	6.081,70- 12.163,40	38.725,74-48.466,29
	5-10 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	3.694,95- 7.389,90	
3 (Incivo)	9.661,73	28.985,19		
PEG-IFNa/RBV/ BOC GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor -basierten Behandlung	2+1*-4 (Pegasys)	3.052,34 bzw. 1.042,82	7.147,50- 12.209,36	30.946,68-55.018,95
	6-10 (Copegus)	822,24	4.933,44- 8.222,40	
	6-11 (Victrelis)	3.144,29	18.865,74- 34.587,19	
	2+1*-4 (PegIntron)	3.040,85 bzw. 1.059,50	7.141,20- 12.163,40	30.397,56-54.068,29
	6-10 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	4.433,94- 7.389,90	
	6-11 (Victrelis)	3.144,29	18.865,74- 34.587,19	

Therapie Population	Anzahl Packungen gesamt	GKV-Preis pro Packung (€)	Arzneimittelkosten (€)	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient
PEG-IFNa/RBV GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung	2-4 (Pegasys)	3.052,34	6.104,68- 12.209,36	10.215,88-20.431,76
	5-10 (Copegus)	822,24	4.111,20- 8.222,40	
	2-4 (PegIntron)	3.040,85	6.081,70- 12.163,40	9.740,55-19.481,10
	5-10 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	3.658,85- 7.317,70	
PEG-IFNa/RBV GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose, GT3	2 (Pegasys)	3.052,34	6.104,68	9.393,64-10.215,88
	4 bzw. 5 (Copegus)	822,24	3.288,96- 4.111,20	
	2 (PegIntron)	3.040,85	6.081,70	9.740,55
	5 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	3.658,85	
PEG-IFNa/RBV GT4	2-4 (Pegasys)	3.052,34	6.104,68- 12.209,36	10.215,88-20.431,76
	5-10 (Copegus)	822,24	4.111,20- 8.222,40	
	2-4 (PegIntron)	3.040,85	6.081,70- 12.163,40	9.740,55-19.481,10
	5-10 (Ribavirin ratiopharm)	731,77	3.658,85- 7.317,70	
* 2x12 Fertipens+1x4 Fertipens **2x168 Tabletten+1x84 Tabletten BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.				

### Jahrestherapiekosten in der GKV

Schließlich werden zur Summe der Arzneimittelkosten die Zusatzkosten aus Tabelle 3-19 addiert und die resultierenden Jahrestherapiekosten pro Patient mit den in Tabelle 3-7 aufgelisteten GKV-Patientenzahlen in den Zielpopulationen multipliziert. Daraus ergeben sich die in Tabelle 3-22 aufgeführten Gesamt-Jahrestherapiekosten in der GKV für die verschiedenen Zielpopulationen.

Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten in der GKV

Therapie Population	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient	Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zielpopulation (GKV)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor -basierten Behandlung, ohne Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	186.119	17.583.214.703,43- 35.149.771.756,36
DCV/SOF GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor -basierten Behandlung, mit Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	13.152	1.242.508.501,44- 2.483.839.898,88
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor -Behandlung, ohne Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	2.838	268.114.288,86- 535.974.576,72
DCV/SOF GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor -Behandlung, mit Zirrhose	188.544,18	312,26	188.856,44	201	37.960.144,44
DCV/SOF GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.544,18	312,26	188.856,44	15.078	2.847.577.402,32

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

<b>Therapie Population</b>	<b>Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient</b>	<b>Zielpopulation (GKV)</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)</b>
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	192.203,03	405,66	192.608,69	15.078	2.904.153.827,82
DCV/SOF GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.544,18	312,26	188.856,44	62.431	11.790.496.405,64
DCV/SOF/RBV GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	192.203,03	405,66	192.608,69	29.379	5.658.650.703,51
DCV/SOF GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	6.956	657.153.979,32- 1.313.685.396,64
DCV/SOF GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	2.981	281.623.923,57- 562.981.047,64
DCV/SOF GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	94.272,09- 188.544,18	200,88-312,26	94.472,97- 188.856,44	556	52.526.971,32- 105.004.180,64
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup> GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	85.607,50- 95.823,38*	405,66-607,02	86.013,16- 96.430,40*	6.956	598.307.540,96- 670.769.862,40*
	85.132,17- 94.872,72**	405,66-607,02	85.537,83- 95.479,74**	6.956	595.001.145,48- 664.157.071,44**
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup> GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	85.607,50- 95.823,38*	405,66-607,02	86.013,16- 96.430,40*	2.981	256.405.229,96- 284.625.104,94*
	85.132,17- 94.872,72**	405,66-607,02	85.537,83- 95.479,74**	2.981	254.988.271,23- 284.625.104,94**

<b>Therapie Population</b>	<b>Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient</b>	<b>Zielpopulation (GKV)</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)</b>
DCV/PEG-IFNa/ RBV <sup>1</sup>	85.607,50- 95.823,38*	405,66-607,02	86.013,16- 96.430,40*	556	47.823.316,96- 53.615.302,4*
GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	85.132,17- 94.872,72**	405,66-607,02	85.537,83- 95.479,74**	556	47.559.033,48- 53.086.735,44
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup> GT1, 4 mit Zirrhose	96.101,09- 192.203,03	260,23-405,66	96.361,32- 192.608,69	13.909	1.340.289.599,88- 2.678.994.269,21

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

Therapie Population	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient	Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zielpopulation (GKV)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
PEG-IFNa/RBV/TVR	39.201,07-49.416,95*	405,66-607,02	39.606,73-50.023,97	186.119	7.371.564.980,87-9.310.411.272,43*
GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	38.725,74-48.466,29**	405,66-607,02	39.131,40-49.073,31	186.119	7.283.097.036,6-9.133.475.383,89**
PEG-IFNa/RBV/TVR	39.201,07-49.416,95*	405,66-607,02	39.606,73-50.023,97	13.152	520.907.712,96-657.915.253,44*
GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	38.725,74-48.466,29**	405,66-607,02	39.131,40-49.073,31	13.152	514.656.172,80-645.412.173,12**
PEG-IFNa/RBV/BOC <sup>1</sup>	30.946,68-55.018,95*	528,39-607,02	31.475,07-55.625,97	186.119	5.858.108.553,33-10.353.049.910,43*
GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	30.397,56-54.068,29**	528,39-607,02	30.925,95-54.675,31	186.119	5.755.906.888,05-10.176.114.021,89**
PEG-IFNa/RBV/BOC <sup>1</sup>	30.946,68-55.018,95*	528,39-607,02	31.475,07-55.625,97	13.152	413.960.120,64-731.592.757,44*
GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	30.397,56-54.068,29**	528,39-607,02	30.925,95-54.675,31	13.152	406.738.094,4-719.089.677,12**

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

Therapie Population	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient	Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zielpopulation (GKV)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> GT1	10.215,88- 20.431,76*	405,66-607,02	10.621,54- 21.038,78	186.119	1.976.870.403,26- 3.915.716.694,82*
Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, ohne Zirrhose	9.740,55- 19.481,10**	405,66-607,02	10.146,21- 20.088,12	186.119	1.888.402.458,99- 3.738.780.806,28**
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup> GT1	10.215,88- 20.431,76*	405,66-607,02	10.621,54- 21.038,78	13.152	139.694.494,08- 276.702.034,56*
Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor- basierten Behandlung, mit Zirrhose	9.740,55- 19.481,10**	405,66-607,02	10.146,21- 20.088,12	13.152	133.442.953,92- 264.198.954,24**
Abwartendes Beobachten GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	0	0	0	2.838	0
Abwartendes Beobachten GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	0	0	0	201	0
PEG-IFNa/RBV GT2	9.393,64- 10.215,88*	405,66	9.799,30- 10.621,54	15.078	147.753.845,40- 160.151.580,12*
Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.740,55**	405,66	10.146,21	15.078	152.984.554,38**
PEG-IFNa/RBV GT3	9.393,64- 10.215,88*	405,66	9.799,30- 10.621,54	62.431	611.780.098,30- 663.113.363,74*
Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.740,55**	405,66	10.146,21	62.431	633.438.036,51**
PEG-IFNa/RBV GT3	9.393,64- 10.215,88*	405,66	9.799,30- 10.621,54	29.379	287.893.634,70- 312.050.223,66*

Therapie Population	Summe der Arzneimittelkosten (€) pro Patient	Zusatzkosten pro Patient	Jahrestherapiekosten pro Patient	Zielpopulation (GKV)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt (€)
vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	9.740,55**	405,66	10.146,21	29.379	298.085.503,59**
GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	10.215,88-20.431,76*	405,66-607,02	10.621,54-21.038,78	6.956	73.883.432,24-146.345.753,68*
	9.740,55-19.481,10**	405,66-607,02	10.146,21-20.088,12	6.956	70.577.036,76-139.732.962,72**
GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	10.215,88-20.431,76*	405,66-607,02	10.621,54-21.038,78	2.981	31.662.810,74-62.716.603,18*
	9.740,55-19.481,10**	405,66-607,02	10.146,21-20.088,12	2.981	30.245.852,01-59.882.685,72**
GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	10.215,88-20.431,76*	405,66-607,02	10.621,54-21.038,78	556	5.905.576,24-11.697.561,68*
	9.740,55-19.481,10**	405,66-607,02	10.146,21-20.088,12	556	5.641.292,76-11.168.994,72**

<sup>1</sup> Behandlungsalternative, Zahlen sind daher nicht additiv

\* Pegasys/Copegus

\*\* PegIntron/Ribavirin ratiopharm

BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-23 zusammengefasst.

Tabelle 3-23: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel, Zielpopulation</b>			
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97-188.856,44	17.583.214.703,43-35.149.771.756,36
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	94.472,97-188.856,44	1.242.508.501,44-2.483.839.898,88

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 <sup>a</sup>
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	268.114.288,86- 535.974.576,72
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, mit Zirrhose	188.856,44	37.960.144,44
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44	2.847.577.402,32
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup>	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	192.608,69	2.904.153.827,82
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44	11.790.496.405,64
DCV/SOF/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	192.608,69	5.658.650.703,51
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	657.153.979,32- 1.313.685.396,64
DCV/SOF	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	281.623.923,57- 562.981.047,64
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	52.526.971,32- 105.004.180,64
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	86.013,16- 96.430,40* 85.537,83- 95.479,74**	598.307.540,96- 670.769.862,40* 595.001.145,48- 664.157.071,44**
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	86.013,16- 96.430,40* 85.537,83- 95.479,74**	256.405.229,96- 284.625.104,94* 254.988.271,23- 284.625.104,94**
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	86.013,16- 96.430,40* 85.537,83- 95.479,74**	47.823.316,96- 53.615.302,4* 47.559.033,48- 53.086.735,44

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
DCV/SOF/RBV <sup>1</sup>	GT1, 4 mit Zirrhose	96.361,32- 192.608,69	1.340.289.599,88- 2.678.994.269,21
<b>Zu bewertendes Arzneimittel, Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
DCV/SOF	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	17.583.214.703,43- 35.149.771.756,36
DCV/SOF	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor- Behandlung, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	268.114.288,86- 535.974.576,72
DCV/SOF	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44	2.847.577.402,32
DCV/SOF	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	188.856,44	11.790.496.405,64
DCV/SOF	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	94.472,97- 188.856,44	657.153.979,32- 1.313.685.396,64
DCV/PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	86.013,16- 96.430,40* 85.537,83- 95.479,74**	598.307.540,96- 670.769.862,40* 595.001.145,48- 664.157.071,44**
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie, Zielpopulation</b>			
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	39.606,73- 50.023,97* 39.131,40- 49.073,31**	7.371.564.980,87- 9.310.411.272,43* 7.283.097.036,6- 9.133.475.383,89**
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	39.606,73- 50.023,97* 39.131,40- 49.073,31**	520.907.712,96- 657.915.253,44* 514.656.172,80- 645.412.173,12**
PEG-IFNa/RBV/BOC <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	31.475,07- 55.625,97* 30.925,95- 54.675,31**	5.858.108.553,33- 10.353.049.910,43*

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 <sup>a</sup>
PEG-IFNa/RBV/BOC <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	31.475,07- 55.625,97* 30.925,95- 54.675,31**	413.960.120,64- 731.592.757,44* 406.738.094,4- 719.089.677,12**
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	1.976.870.403,26- 3.915.716.694,82* 1.888.402.458,99- 3.738.780.806,28**
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, mit Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	139.694.494,08- 276.702.034,56* 133.442.953,92- 264.198.954,24**
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	0,00	0,00
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, mit Zirrhose	0,00	0,00
PEG-IFNa/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	147.753.845,40- 160.151.580,12* 152.984.554,38**
PEG-IFNa/RBV	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	611.780.098,30- 663.113.363,74* 633.438.036,51**
PEG-IFNa/RBV	GT3 vorbehandelt und/oder mit Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	287.893.634,70- 312.050.223,66* 298.085.503,59**
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	73.883.432,24- 146.345.753,68* 70.577.036,76- 139.732.962,72**
PEG-IFNa/RBV	GT4 vorbehandelt, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	31.662.810,74- 62.716.603,18* 30.245.852,01- 59.882.685,72**
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv oder vorbehandelt, mit Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	5.905.576,24- 11.697.561,68* 5.641.292,76- 11.168.994,72**

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie, Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>			
PEG-IFNa/RBV/TVR	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	39.606,73- 50.023,97* 39.131,40- 49.073,31**	7.371.564.980,87- 9.310.411.272,43* 7.283.097.036,6- 9.133.475.383,89**
PEG-IFNa/RBV/BOC <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	31.475,07- 55.625,97* 30.925,95- 54.675,31**	5.858.108.553,33- 10.353.049.910,43*
PEG-IFNa/RBV <sup>1</sup>	GT1 Therapie-naiv oder nach Versagen einer nicht Proteaseinhibitor-basierten Behandlung, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	1.976.870.403,26- 3.915.716.694,82* 1.888.402.458,99- 3.738.780.806,28**
Abwartendes Beobachten	GT1 nach Versagen einer Proteaseinhibitor-Behandlung, ohne Zirrhose	0,00	0,00
PEG-IFNa/RBV	GT2 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	147.753.845,40- 160.151.580,12* 152.984.554,38**
PEG-IFNa/RBV	GT3 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	9.799,30- 10.621,54* 10.146,21**	611.780.098,30- 663.113.363,74* 633.438.036,51**
PEG-IFNa/RBV	GT4 Therapie-naiv, ohne Zirrhose	10.621,54- 21.038,78* 10.146,21- 20.088,12**	73.883.432,24- 146.345.753,68* 70.577.036,76- 139.732.962,72**
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>*Kombination mit Pegasys/Copegus</p> <p>**Kombination mit PegIntron/Ribavirin-ratiopharm</p> <p><sup>1</sup> Behandlungsalternative, Zahlen sind daher nicht additiv</p> <p>BOC: Boceprevir; DCV: Daclatasvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; PEG-IFNa: pegyliertes Interferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir.</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

Nur diejenigen Patienten aus der Zielpopulation, bei denen die chronischen HCV-Infektion auch diagnostiziert ist, können behandelt werden. In einer Studie mit Patienten zweier Notaufnahmen war 81,2% der HCV-RNA-positiven Patienten ihre Infektion bekannt, so dass man von einem Anteil der bekannten Diagnosen an der Gesamtprävalenz von etwa 80% ausgehen kann (Vermehren et al., 2012).

Da mit DCV erstmals (abgesehen von SMV bei Patienten, bei denen IFN unverträglich oder ungeeignet ist (Janssen-Cilag GmbH, 2014)) eine IFN- und RBV-freie Therapie möglich ist, ist zu erwarten, dass der Anteil an Patienten, der sich zu einer Therapie entschließt, ansteigt, da die schweren Nebenwirkungen von PEG-IFNa und RBV bei Therapie mit DCV nicht zu erwarten sind.

Kontraindiziert ist DCV lediglich bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe sowie bei Patienten, die mit starken CYP3A4- oder P-gp-Induktoren behandelt werden (Bristol-Myers Squibb, 2014). Im Vergleich mit IFN- und RBV-basierten Therapien, die deutlich mehr Gegenanzeigen aufweisen (Roche Pharma AG, 2012; Roche Pharma AG, 2013), sind daher höhere Versorgungsanteile zu erwarten. Der Anteil der Patienten mit einer Kontraindikation gegen PEG-IFNa und/oder RBV liegt bei 17,3% (Talal et al., 2013).

Die Rate an Therapieabbrüchen in den Studien zu DCV war gering (s. Modul 4 A, Abschnitt 4.3). Daher sind auch in der Versorgungsrealität geringere Abbruchquoten als mit herkömmlichen Therapien zu erwarten, auch wenn die tatsächlichen Abbruchquoten aufgrund des hohen Anteils in prekären Situationen lebender Menschen (z. B. Drogenabhängige) an der Patientenpopulation höher liegen dürften als bei den Studienteilnehmern.

*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.*

Gegenüber den in Abschnitt 3.3.5 genannten Kosten werden die tatsächlichen Jahrestherapiekosten voraussichtlich deutlich geringer ausfallen. Dies ergibt sich zum einen aus den o. g. Einschränkungen, in vermutlich größerem Umfang jedoch aus der Tatsache, dass viele Patienten in prekären Situationen leben und dadurch weniger gut medizinisch versorgt sind, sowie aus der begrenzten Verfügbarkeit in der Behandlung der chronischen HCV-

Infektion erfahrener Ärzte. Die Versorgungsanteile werden jedoch wie oben ausgeführt höher ausfallen als bei den bisher verfügbaren Therapien.

### **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.*

Angaben zur Zulassung und Dosierung der in der Therapie der chronischen HCV-Infektion verwendeten Wirkstoffe wurden der jeweiligen Fachinformationen entnommen, die DDDs der amtlichen Fassung des ATC-Index. Zur Ermittlung der Arzneimittelpreise wurde die Lauer-Taxe herangezogen, für die Zusatzkosten der aktuelle EBM-Katalog.

### **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] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [2] Gilead Sciences Inc. 2014. Fachinformation Sofosbuvir (Sovaldi), Stand Januar 2014.
- [3] 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, 34-44.

- [4] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Fachinformation Incivo (Telaprevir), Stand Dezember 2013.
- [5] Janssen-Cilag GmbH 2014. Fachinformation OLYSIO (Simeprevir), Stand Juni 2014.
- [6] KBV. 2014. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2014. Verfügbar: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2014.pdf) [Aufgerufen am 01.07.2014].
- [7] Lauer-Fischer GmbH. 2014. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe, LAUER-Taxe mit Apotheken-Ein- und Verkaufspreisen (Auszug).
- [8] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014a. Fachinformation Victrelis (Boceprevir), Stand März 2014.
- [9] MSD SHARP & DOHME GMBH 2014b. Fachinformation PegIntron, Stand Mai 2014.
- [10] Ratiopharm 2012. Fachinformation Ribavirin-ratiopharm, Stand Mai 2012.
- [11] Roche Pharma AG 2012. Fachinformation Copegus, Stand Juli 2012.
- [12] Roche Pharma AG 2013. Fachinformation Pegasys, Stand Oktober 2013.
- [13] 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37, 473-81.
- [14] Vermehren, J., Schlosser, B., Domke, D., et al. 2012. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one*, 7, e41206.
- [15] WHO. 2014. New DDDs. Verfügbar: [http://www.whocc.no/ddd/lists\\_of\\_new\\_atc\\_ddd\\_and\\_altera/new\\_ddd/](http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/) [Aufgerufen am 03.06.2014].
- [16] WIdO. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2014/atc-ddd-amtlich-2014.pdf> [Aufgerufen am 22.04.2014].

### 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.*

Alle folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der Fachinformation von Daklinza entnommen (Bristol-Myers Squibb, 2014). In dieser werden keine Anforderungen an die Diagnostik und die Infrastruktur spezifiziert. Eine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ist nicht erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Die Fachinformation nennt folgende Anforderungen:

#### „4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Daklinza sollte durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der chronischen Hepatitis C erfahren ist.

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Daklinza ist 60 mg einmal täglich, zum Einnehmen. Daklinza kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden. Vor Beginn der Behandlung mit Daklinza sollten auch die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der anderen Arzneimittel des Regimes zurate gezogen werden.

Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer finden sich in Tabelle 1 unten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

**Tabelle 1: Empfehlungen zu Behandlungsregimen und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Daklinza**

<b>HCV-Genotyp und Patientenpopulation*</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	12 Wochen  Bei vorbehandelten Patienten, deren Therapie auch einen NS3/4A-Proteaseinhibitor beinhaltet, ist zu erwägen, die Behandlung auf 24 Wochen zu verlängern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose	Daklinza + Sofosbuvir	24 Wochen  Bei vorher unbehandelten Patienten mit Zirrhose und positiven Prognosefaktoren, wie IL28B-CC-Genotyp und/oder niedrige Ausgangsvirenlast, kann erwogen werden, die Behandlung auf 12 Wochen zu verkürzen.  Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Lebererkrankung oder anderen negativen Prognosefaktoren, wie Vorbehandlung, kann die zusätzliche Anwendung von Ribavirin erwogen werden.
Genotyp 3 mit kompensierter Zirrhose und/oder behandelungserfahren	Daklinza + Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen
Genotyp 4	Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin	24 Wochen Daklinza in Kombination mit 24-48 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin  Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer

<b>HCV-Genotyp und Patientenpopulation*</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Behandlungsdauer</b>
		sowohl in Woche 4 als auch in Woche 12 erreicht, sollten alle 3 Komponenten des Regimes insgesamt 24 Wochen angewendet werden. Wenn der Patient nicht-nachweisbare HCV-RNA-Titer erreicht, jedoch nicht in Woche 4 sowie in Woche 12, sollte Daklinza nach 24 Wochen abgesetzt werden, aber die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Gesamtdauer von 48 Wochen weitergeführt werden.

\* Für das 12-wöchige Behandlungsregime Daklinza + Sofosbuvir liegen nur Daten für therapie-naive Patienten mit Genotyp 1-Infektion vor. Für Daklinza + Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin liegen Daten für Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung ( $\geq$ F3) ohne Zirrhose vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene Anwendung von Daklinza + Sofosbuvir bei Genotyp 4-Infektion beruht auf einer Extrapolation der Genotyp 1-Daten. Für das Regime von Daklinza + Peginterferon alfa + Ribavirin liegen Daten für behandlungsnaive Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Die Ribavirin-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Daklinza ist abhängig vom Körpergewicht (1.000 mg bei Patienten < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten  $\geq$  75 kg).

#### *Dosierungsänderung, Unterbrechung und Abbruch der Behandlung*

Eine Dosierungsänderung von Daklinza zum Management von Nebenwirkungen wird nicht empfohlen. Wenn eine der Komponenten des Regimes wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden muss, darf Daklinza nicht als Monotherapie angewendet werden.

Es gibt keine virologischen Abbruchkriterien für die Behandlung mit der Kombination von Daklinza mit Sofosbuvir.

#### *Behandlungsabbruch bei Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung mit Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin*

Es ist unwahrscheinlich, dass Patienten mit ungenügendem virologischem Ansprechen während der Behandlung ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR, sustained virologic response) erreichen. Deswegen wird bei diesen Patienten ein Behandlungsabbruch empfohlen.

Die HCV-RNA-Grenzwerte, bei denen ein Behandlungsabbruch erfolgen sollte (d.h. Abbruchkriterien) sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2: Abbruchkriterien bei Patienten, die Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten, mit ungenügendem virologischen Ansprechen während der Behandlung**

HCV-RNA	Vorgehen
Behandlungswoche 4: >1000 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 12: ≥25 I.E./ml	Absetzen von Daklinza, Peginterferon alfa und Ribavirin
Behandlungswoche 24: ≥25 I.E./ml	Absetzen von Peginterferon alfa und Ribavirin (die Behandlung mit Daklinza ist mit Woche 24 beendet)

#### *Dosierungsempfehlungen für Begleitmedikation*

##### Starke Inhibitoren des Cytochrom-P450-Enzyms 3A4 (CYP3A4)

Die Daklinza-Dosis sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit starken Inhibitoren von CYP3A4 angewendet wird.

##### Moderate Induktoren von CYP3A4

Die Daklinza-Dosis sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit moderaten Induktoren von CYP3A4 angewendet wird. Siehe Abschnitt 4.5.

##### *Versäumte Dosen*

Die Patienten sollten angewiesen werden, dass sie eine versäumte Dosis Daklinza sobald wie möglich nachholen sollten, wenn sie sich innerhalb von 20 Stunden daran erinnern. Wenn sie sich jedoch später als 20 Stunden nach dem geplanten Einnahmezeitpunkt daran erinnern, sollte diese Dosis ausgelassen und mit der nächsten Dosis zum geplanten Zeitpunkt fortgefahren werden.

## Spezielle Patientenpopulationen

### *Ältere Menschen*

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten, die älter als 65 Jahre sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Dosis von Daklinza muss bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, score 5-6), mittlerer (Child-Pugh B, score 7-9) oder schwerer (Child-Pugh C, score  $\geq 10$ ) Leberfunktionsstörung. Daklinza wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

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

## Art der Anwendung

Daklinza wird mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Filmtabletten sollten nicht gekaut oder zerbrochen werden, da der Wirkstoff unangenehm schmeckt.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Koadministration mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und P-Glycoprotein-Transporter (P-gp) sind, da dies zu einer geringeren Exposition und Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann. Solche Wirkstoffe sind unter anderem Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Daklinza darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Daklinza muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

##### Allgemein

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Daklinza und Sofosbuvir wurde in einer Studie mit begrenzter Größe, die keine Patienten mit Zirrhose einschloss, untersucht. Es laufen weitere Studien mit dieser Kombination.

##### Spezifische Aktivität gegen die verschiedenen HCV-Genotypen

Zu Empfehlungen zu Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zu Angaben zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung mit der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Daklinza bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und kompensierter Zirrhose bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der geeignetsten Anwendung von Daklinza (Anwendungsdauer, Rolle von Ribavirin) bei diesen Patienten.

Aufgrund von Limitierungen in der pivotalen Studie bleiben viele Unsicherheiten hinsichtlich der wirksamsten Anwendungsweise von Daklinza zur Behandlung der Infektion mit Genotypen 2 und 3 und, wie das Behandlungsregime entsprechend wichtiger Faktoren, die das virologische Ansprechen beeinflussen können, anzupassen ist.

Obwohl dies nicht bei Patienten, die mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert sind, untersucht wurde, ist zu erwarten, dass die Kombination von Daklinza und Sofosbuvir eine ähnliche Wirksamkeit bei Genotyp 4 wie bei Genotyp 1 hat. Diese Einschätzung beruht auf der antiviralen Aktivität *in-vitro* und auf verfügbaren klinischen Daten von Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (siehe Abschnitt 5.1).

Daklinza wurde nicht bei Patienten untersucht, die mit dem HCV-Genotyp 5 oder 6 infiziert sind und es kann keine Empfehlung für ein Behandlungsregime gegeben werden.

##### Dekompensierte Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompensierten Lebererkrankung wurde nicht nachgewiesen.

##### Erneute Behandlung mit Daclatasvir

Die Wirksamkeit von Daklinza als Bestandteil eines Wiederbehandlungsregimes bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber einem NS5A-Inhibitor wurde nicht nachgewiesen.

### Schwangerschaft und Anforderungen an die Empfängnisverhütung

Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Wenn Daklinza zusammen mit Ribavirin angewendet wird, gelten die Kontraindikationen und Warnhinweise für Ribavirin. Bei allen Tierarten, die Ribavirin ausgesetzt waren, wurden signifikante teratogene und/oder embryotoxische Wirkungen nachgewiesen. Deshalb muss mit äußerster Sorgfalt darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen und Partnerinnen von Patienten zu verhüten (siehe die Fachinformation /Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Ribavirin).

### Patienten mit Organtransplantaten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder einer anderen Organtransplantation wurde nicht nachgewiesen.

### Koinfektion mit HCV/HIV (Humanes Immundefizienz Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HIV koinfiziert sind, wurde nicht nachgewiesen.

### Koinfektion mit HCV/HBV (Hepatitis B Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, wurde nicht untersucht.

### Ältere Menschen

Es liegen nur begrenzte klinische Daten für Patienten, die älter als 65 Jahre sind, vor. In den klinischen Studien mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin waren keine Unterschiede in den Ansprechraten von älteren und jüngeren Patienten feststellbar.

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Koadministration von Daklinza kann die Konzentration anderer Arzneimitteln beeinflussen und andere Arzneimitteln können die Konzentration von Daclatasvir beeinflussen. Siehe Abschnitt 4.3 bezüglich einer Liste von Arzneimitteln, deren gemeinsame Anwendung mit Daklinza wegen eines möglichen Wirksamkeitsverlustes kontraindiziert ist. Siehe Abschnitt 4.5 bezüglich gesicherter oder anderer möglicherweise relevanter Arzneimittel-Wechselwirkungen.

## Kinder und Jugendliche

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

## Wichtige Information über sonstige Bestandteile von Daklinza

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Kontraindikationen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.3)

Daklinza ist kontraindiziert in Kombination mit Arzneimitteln, die starke Induktoren für CYP3A4 und P-gp sind, z.B. Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, systemisch angewendetes Dexamethason und das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), da dies zu einer geringeren Exposition und zu Wirksamkeitsverlust von Daklinza führen kann.

### Mögliche Arzneimittel-Wechselwirkungen

Daclatasvir ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp. Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 und P-gp können die Plasmaspiegel und therapeutische Wirksamkeit von Daclatasvir senken. Die Koadministration mit starken Induktoren von CYP3A4 und P-gp ist kontraindiziert, wohingegen eine Dosisanpassung von Daklinza bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten Induktoren von CYP3A4 und P-gp empfohlen wird (siehe Tabelle 3). Starke Inhibitoren von CYP3A4 können die Plasmaspiegel von Daclatasvir erhöhen. Bei Koadministration mit starken Inhibitoren von CYP3A4 wird eine Dosisanpassung von Daklinza empfohlen (siehe Tabelle 3). Die Koadministration von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp inhibieren, hat wahrscheinlich einen begrenzten Einfluss auf die Daclatasvir-Exposition.

Daclatasvir ist ein Inhibitor von P-gp, dem Organo-Anion-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, dem Organo-Kation-Transporter (OCT) 1 und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Die Anwendung von Daklinza kann die systemische Exposition von Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, OATP 1B1, OCT 1 oder BCRP sind, erhöhen, was deren therapeutische Wirksamkeit und Nebenwirkungen verlängern bzw. verstärken kann. Vorsicht ist geboten bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Tabelle 3).

Daclatasvir ist ein sehr schwacher Induktor von CYP3A4 und verursacht einen Rückgang der Midazolam-Exposition um 13%. Da es sich dabei jedoch um einen begrenzten Einfluss handelt, ist keine Dosisanpassung von gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Substraten erforderlich.

Siehe auch die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) der anderen Arzneimittel und die Angaben zu deren Wechselwirkungen.

#### Tabellarische Übersicht über Arzneimittel-Wechselwirkungen

Tabelle 3 enthält Informationen aus Wechselwirkungsstudien mit Daclatasvir einschließlich klinischer Empfehlungen bei nachgewiesenen oder möglicherweise signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen. Eine klinisch relevante Konzentrationserhöhung wird mit dem Zeichen “↑” dargestellt, eine klinisch relevante Verringerung mit “↓”, keine klinisch relevante Veränderung mit “↔”. Soweit vorhanden sind die Quotienten der geometrischen Mittel mit den 90%-Konfidenzintervall (CI) in Klammern angegeben. Die in Tabelle 3 aufgeführten Studien wurden, soweit nicht anders angegeben, an gesunden erwachsenen Probanden durchgeführt. Die Tabelle ist nicht allumfassend.

**Tabelle 3: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HCV</b>		
<i>Nukleotidanaloge Polymerase-Inhibitoren</i>		
<p><b>Sofosbuvir 400 mg einmal täglich</b></p> <p>(Daclatasvir 60 mg einmal täglich)</p> <p>Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.</p>	<p>↔ Daclatasvir *</p> <p>AUC: 0,95 (0,82; 1,10)  <math>C_{\max}</math>: 0,88 (0,78; 0,99)  <math>C_{\min}</math>: 0,91 (0,71; 1,16)</p> <p>↔ GS-331007 **</p> <p>AUC: 1,0 (0,95; 1,08)  <math>C_{\max}</math>: 0,8 (0,77; 0,90)  <math>C_{\min}</math>: 1,4 (1,35; 1,53)</p> <p>* Daclatasvir wurde mit einer historischen Referenz verglichen (Daten aus 3 Studien mit Daclatasvir 60 mg einmal täglich zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin).</p> <p>** GS-331007 ist der im Kreislauf befindliche Hauptmetabolit der Prodrug Sofosbuvir.</p>	<p>Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Sofosbuvir erforderlich.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
<b>Boceprevir</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Boceprevir CYP3A4 inhibiert:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Boceprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Simeprevir 150 mg einmal täglich</b>  (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Daclatasvir  AUC: 1,96 (1,84; 2,10) C <sub>max</sub> : 1,50 (1,39; 1,62) C <sub>min</sub> : 2,68 (2,42; 2,98)  ↑ Simeprevir  AUC: 1,44 (1,32; 1,56) C <sub>max</sub> : 1,39 (1,27; 1,52) C <sub>min</sub> : 1,49 (1,33; 1,67)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Simeprevir erforderlich

<b>Arzneimittel nach Therapiegebiet</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung</b>
<p><b>Telaprevir 500 mg q12h</b> (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)</p> <p><b>Telaprevir 750 mg q8h</b> (Daclatasvir 20 mg einmal täglich)</p>	<p>↑ Daclatasvir AUC: 2,32 (2,06; 2,62) C<sub>max</sub>: 1,46 (1,28; 1,66)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,94 (0,84; 1,04) C<sub>max</sub>: 1,01 (0,89; 1,14)</p> <p>↑ Daclatasvir AUC: 2,15 (1,87; 2,48) C<sub>max</sub>: 1,22 (1,04; 1,44)</p> <p>↔ Telaprevir AUC: 0,99 (0,95; 1,03) C<sub>max</sub>: 1,02 (0,95; 1,09)</p> <p>CYP3A4 Inhibition durch Telaprevir</p>	<p>Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Telaprevir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.</p>
<i>Andere antivirale Arzneimittel, HCV</i>		
<p><b>Peginterferon alfa 180 µg einmal wöchentlich und Ribavirin 1000 mg oder 1200 mg/Tag verteilt auf 2 Dosen</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)</p> <p>Die Studie wurde bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion durchgeführt.</p>	<p>↔ Daclatasvir AUC: ↔* C<sub>max</sub>: ↔* C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Peginterferon alfa C<sub>min</sub>: ↔*</p> <p>↔ Ribavirin AUC: 0,94 (0,80; 1,11) C<sub>max</sub>: 0,94 (0,79; 1,11) C<sub>min</sub>: 0,98 (0,82; 1,17)</p>	<p>Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Peginterferon alfa oder Ribavirin erforderlich.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
	<p>* Die PK-Parameter für Daclatasvir, das in dieser Studie zusammen mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet wurde, waren ähnlich wie diejenigen in einer Studie, in der HCV-infizierte Patienten eine 14-tägige Daclatasvir-Monotherapie erhielten. Die PK-Tiefstwerte für Peginterferon alfa waren bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Daclatasvir erhielten, ähnlich wie bei Patienten, die Peginterferon alfa, Ribavirin und Placebo erhielten.</p>	
<b>ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL, HIV oder HBV</b>		
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
<p><b>Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich</b></p> <p>(Daclatasvir 20 mg einmal täglich)</p>	<p>↑ Daclatasvir</p> <p>AUC*: 2,10 (1,95; 2,26) C<sub>max</sub>*: 1,35 (1,24; 1,47) C<sub>min</sub>*: 3,65 (3,25; 4,11)</p> <p>CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir</p> <p>* Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.</p>	<p>Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Atazanavir/Ritonavir oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.</p>

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Darunavir/Ritonavir</b> <b>Lopinavir/Ritonavir</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da die Proteaseinhibitoren CYP3A4 inhibieren:</i>  ↑ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Darunavir oder Lopinavir nicht empfohlen.
<i>Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
<b>Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich</b>  (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir  AUC: 1,10 (1,01; 1,21) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,98; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,15 (1,02; 1,30)  ↔ Tenofovir  AUC: 1,10 (1,05; 1,15) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,89; 1,02) C <sub>min</sub> : 1,17 (1,10; 1,24)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Tenofovir erforderlich.
<b>Lamivudin</b> <b>Zidovudin</b> <b>Emtricitabin</b> <b>Abacavir</b> <b>Didanosin</b> <b>Stavudin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ NRTI	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder den NRTIs erforderlich.
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg einmal täglich</b>  (Daclatasvir 60 mg einmal täglich/120 mg einmal täglich)	↓ Daclatasvir  AUC*: 0,68 (0,60; 0,78) C <sub>max</sub> *: 0,83 (0,76; 0,92) C <sub>min</sub> *: 0,41 (0,34; 0,50)  Induktion von CYP3A4 durch Efavirenz  * Ergebnisse sind auf die 60 mg-Dosis normiert.	Die Dosis von Daklinza sollte auf 90 mg einmal täglich erhöht werden, wenn es zusammen mit Efavirenz angewendet wird.

<b>Arzneimittel nach Therapiegebiet</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung</b>
<b>Etravirin Nevirapin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Etravirin oder Nevirapin CYP3A4 induzieren:</i>  ↓ Daclatasvir	Da keine Daten vorliegen, wird die gleichzeitige Anwendung von Daklinza und Etravirin oder Nevirapin nicht empfohlen.
<b>Rilpivirin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ Rilpivirin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Rilpivirin erforderlich.
<i>Integrase-Inhibitoren</i>		
<b>Raltegravir Dolutegravir</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ Integrase-Inhibitor	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder dem Integrase-Inhibitor erforderlich.
<i>Fusionsinhibitor</i>		
<b>Enfuvirtid</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ Enfuvirtid	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Enfuvirtid erforderlich.
<i>CCR5-Rezeptor-Antagonist</i>		
<b>Maraviroc</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Maraviroc erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<i>Pharmakokinetische Enhancer</i>		
<b>Cobicistat-enthaltendes Therapie-Regime</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da</i> Cobicistat <i>CYP3A4 inhibiert:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Cobicistat oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE</b>		
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>		
<b>Famotidin 40 mg Einzeldosis</b>  (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir  AUC: 0,82 (0,70; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,56 (0,46; 0,67) C <sub>min</sub> : 0,89 (0,75; 1,06)  Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
<b>Omeprazol 40 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↔ Daclatasvir  AUC: 0,84 (0,73; 0,96) C <sub>max</sub> : 0,64 (0,54; 0,77) C <sub>min</sub> : 0,92 (0,80; 1,05)  Erhöhung des pH-Werts im Magen	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<b>Clarithromycin Telithromycin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da diese Antibiotika CYP3A4 inhibieren:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Clarithromycin, Telithromycin oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Erythromycin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da dieses Antibiotikum CYP3A4 inhibiert:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Erythromycin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
<b>Azithromycin Ciprofloxacin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet:</i>  ↔ Daclatasvir ↔ Azithromycin oder Ciprofloxacin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza, Azithromycin oder Ciprofloxacin erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
<b>Dabigatranetexilat</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Daclatasvir P-gp inhibiert:</i>  ↑ Dabigatranetexilat	Es wird empfohlen, die Behandlung sorgfältig zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Daklinza bei Patienten begonnen werden soll, die Dabigatranetexilat oder andere intestinale P-gp-Substrate mit engem therapeutischem Fenster erhalten.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Warfarin</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet</i> :  ↔ Daclatasvir ↔ Warfarin	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Warfarin erforderlich.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
<b>Carbamazepin</b> <b>Oxcarbazepin</b> <b>Phenobarbital</b> <b>Phenytoin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da diese Antikonvulsiva CYP3A4 induzieren</i> :  ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<i>Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren</i>		
<b>Escitalopram 10 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir  AUC: 1,12 (1,01; 1,26) C <sub>max</sub> : 1,14 (0,98; 1,32) C <sub>min</sub> : 1,23 (1,09; 1,38)  ↔ Escitalopram  AUC: 1,05 (1,02; 1,08) C <sub>max</sub> : 1,00 (0,92; 1,08) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,04; 1,16)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Escitalopram erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketoconazol 400 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 10 mg Einzeldosis)	↑ Daclatasvir  AUC: 3,00 (2,62; 3,44) C <sub>max</sub> : 1,57 (1,31; 1,88)  CYP3A4-Hemmung durch Ketoconazol	Die Dosis von Daklinza sollte auf 30 mg einmal täglich reduziert werden, wenn es zusammen mit Ketoconazol oder anderen starken CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird.
<b>Itraconazol</b> <b>Posaconazol</b> <b>Voriconazol</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da diese Antimykotika CYP3A4 inhibieren:</i>  ↑ Daclatasvir	
<b>Fluconazol</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da dieses Antimykotikum CYP3A4 inhibiert:</i>  ↑ Daclatasvir ↔ Fluconazol	Es ist ein moderater Anstieg der Daclatasvir-Plasmaspiegel zu erwarten, aber es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Fluconazol erforderlich.
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>		
<b>Rifampicin 600 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg Einzeldosis)	↓ Daclatasvir  AUC: 0,21 (0,19; 0,23) C <sub>max</sub> : 0,44 (0,40; 0,48)  CYP3A4-Induktion durch Rifampicin	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Rifabutin</b> <b>Rifapentin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da diese antimykobakteriellen Wirkstoffe CYP3A4 induzieren:</i>  ↓ Daclatasvir	

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE</b>		
<i>Antiarrhythmika</i>		
<b>Digoxin 0,125 mg einmal täglich</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Digoxin  AUC: 1,27 (1,20; 1,34) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,52; 1,80) C <sub>min</sub> : 1,18 (1,09; 1,28)  P-gp-Hemmung durch Daclatasvir	Digoxin sollte zusammen mit Daklinza mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte anfänglich die niedrigstmögliche Digoxin-Dosis verschrieben werden. Die Digoxin-Konzentration im Serum sollte überwacht und die Digoxin-Dosis anhand der Ergebnisse titriert werden, um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen.
<i>Calciumkanalblocker</i>		
<b>Diltiazem</b> <b>Nifedipin</b> <b>Amlodipin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da diese Calciumkanalblocker CYP3A4 inhibieren:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit einem dieser Calciumkanalblocker kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.
<b>Verapamil</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Verapamil CYP3A4 und P-gp inhibiert:</i>  ↑ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Verapamil kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Daclatasvir führen. Vorsicht bei der Anwendung.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
<b>Systemisches Dexamethason</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Dexamethason CYP3A4 induziert:</i>  ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit systemischem Dexamethason oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>PFLANZLICHE HEILMITTEL</b>		
<b>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Johanniskraut CYP3A4 induziert:</i>  ↓ Daclatasvir	Die Anwendung von Daklinza zusammen mit Johanniskraut oder anderen starken CYP3A4-Induktoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>HORMONELLE KONTRAZEPTIVA</b>		
<b>Ethinylestradiol 35 µg einmal täglich für 21 Tage + Norgestimat 0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich für 7/7/7 Tage</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Ethinylestradiol  AUC: 1,01 (0,95; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,11 (1,02; 1,20)  ↔ Norelgestromin  AUC: 1,12 (1,06; 1,17) C <sub>max</sub> : 1,06 (0,99; 1,14)  ↔ Norgestrel  AUC: 1,12 (1,02; 1,23) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,99; 1,16)	Ein orales Kontrazeptivum, das 35 µg Ethinylestradiol und 0,180/0,215/0,250 mg Norgestimat enthält, wird zur Anwendung zusammen mit Daklinza empfohlen. Andere orale Kontrazeptiva wurden nicht untersucht.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<b>Cyclosporin 400 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,40 (1,29; 1,53) C <sub>max</sub> : 1,04 (0,94; 1,15) C <sub>min</sub> : 1,56 (1,41; 1,71)  ↔ Cyclosporin AUC: 1,03 (0,97; 1,09) C <sub>max</sub> : 0,96 (0,91; 1,02)	Es ist keinerlei Dosierungsanpassung erforderlich, wenn Daklinza zusammen mit Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus oder Mycophenolat-Mofetil angewendet wird.
<b>Tacrolimus 5 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Daclatasvir AUC: 1,05 (1,03; 1,07) C <sub>max</sub> : 1,07 (1,02; 1,12) C <sub>min</sub> : 1,10 (1,03; 1,19)  ↔ Tacrolimus AUC: 1,00 (0,88; 1,13) C <sub>max</sub> : 1,05 (0,90; 1,23)	
<b>Sirolimus Mycophenolat-Mofetil</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet</i> :  ↔ Daclatasvir ↔ Immunsuppressivum	
<b>LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE</b>		
<i>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren</i>		
<b>Rosuvastatin 10 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↑ Rosuvastatin AUC: 1,58 (1,44; 1,74) C <sub>max</sub> : 2,04 (1,83; 2,26)  Hemmung von OATP 1B1 und BCRP durch Daclatasvir	Vorsicht ist angebracht bei der Anwendung von Daklinza zusammen mit Rosuvastatin oder anderen Substraten von OATP 1B1 oder BCRP.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Atorvastatin</b> <b>Fluvastatin</b> <b>Simvastatin</b> <b>Pitavastatin</b> <b>Pravastatin</b>	Interaktion nicht untersucht, ist jedoch <i>zu erwarten, da Daclatasvir OATP 1B1 und/oder BCRP inhibiert:</i>  ↑ Konzentration des Statins	
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
<b>Buprenorphin/Naloxon, 8/2 mg bis 24/6 mg einmal täglich individualisierte Dosis*</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)  * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Buprenorphin/Naloxon-Erhaltungstherapie.	↔ Daclatasvir  AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ Buprenorphin  AUC: 1,31 (1,15; 1,48) C <sub>max</sub> : 1,30 (1,03; 1,64) C <sub>min</sub> : 1,20 (1,15; 1,48)  ↔ Norbuprenorphin  AUC: 1,62 (1,33; 1,96) C <sub>max</sub> : 1,65 (1,38; 1,99) C <sub>min</sub> : 1,46 (1,16; 1,83)  * im Vergleich zu einer historischen Referenz	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Buprenorphin erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebiet	Wechselwirkung	Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung
<b>Methadon, 40-120 mg einmal täglich individualisierte Dosis*</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)  * untersucht in opioidabhängigen Erwachsenen mit stabiler Methadon-Erhaltungstherapie	↔ Daclatasvir  AUC: ↔* C <sub>max</sub> : ↔* C <sub>min</sub> : ↔*  ↔ R-Methadon  AUC: 1,08 (0,94; 1,24) C <sub>max</sub> : 1,07 (0,97; 1,18) C <sub>min</sub> : 1,08 (0,93; 1,26)  * im Vergleich zu einer historischen Referenz.	Es ist keine Dosierungsanpassung von Daklinza oder Methadon erforderlich.
<b>SEDATIVA</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam 5 mg Einzeldosis</b> (Daclatasvir 60 mg einmal täglich)	↔ Midazolam  AUC: 0,87 (0,83; 0,92) C <sub>max</sub> : 0,95 (0,88; 1,04)	Es ist keine Dosierungsanpassung von Midazolam, anderen Benzodiazepinen oder anderen CYP3A4-Substraten erforderlich, wenn sie zusammen mit Daklinza angewendet werden.
<b>Triazolam</b> <b>Alprazolam</b>	Interaktion nicht untersucht, es wird jedoch <i>erwartet</i> :  ↔ Triazolam ↔ Alprazolam	

Es sind keine klinisch relevanten Beeinflussungen der Pharmakokinetik zu erwarten, wenn Daclatasvir zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel angewendet wird: PDE-5-Inhibitoren, Arzneimittel aus der Klasse der ACE-Inhibitoren (z.B. Enalapril), Arzneimittel aus der Klasse der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Losartan, Irbesartan, Olmesartan, Candesartan, Valsartan), Amiodaron, Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Mexilitin, Chinidin oder Antazida.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Daclatasvir bei Schwangeren.

Tierstudien mit Daclatasvir zeigten embryotoxische und teratogene Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Daklinza soll während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch nach Ende der Therapie mit Daklinza noch für 5 Wochen fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da Daklinza in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind auch die Kontraindikationen und Warnhinweise für diese Arzneimittel zu beachten.

Für detaillierte Empfehlungen hinsichtlich Schwangerschaft und Empfängnisverhütung siehe die Fachinformationen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin und Peginterferon alfa.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daclatasvir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen und toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Daclatasvir und seine Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Mütter sollten angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Daklinza einnehmen.

### Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkungen von Daclatasvir auf die Fertilität beim Menschen verfügbar.

Bei Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir wurde Schwindelgefühl berichtet und während der Behandlung mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurden Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörungen, verschwommenes Sehen und verminderte Sehschärfe berichtet.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir basiert insgesamt auf Daten von 798 Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die 60 mg Daklinza einmal täglich, entweder in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin (n=211) oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (n=587, gepoolte Daten) in insgesamt 8 klinischen Studien erhielten.

##### *Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz und Übelkeit. Es wurden keine Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 berichtet. Zwei Patienten brachen die Behandlung von Nebenwirkungen ab, diese Fälle wurden aber als nicht mit der Studien-Therapie-zusammenhängend eingestuft.

##### *Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin*

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Ermüdung, Kopfschmerz, Pruritus, Schlaflosigkeit, grippeähnliche Erkrankung, trockene Haut, Übelkeit, verminderter Appetit, Alopezie, Ausschlag, Asthenie, Reizbarkeit, Myalgie, Anämie, Pyrexie, Husten, Dyspnoe, Neutropenie, Diarrhoe und Arthralgie. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder höher (Häufigkeit 1% oder mehr) waren Neutropenie, Anämie und Lymphopenie. Das Sicherheitsprofil von Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin war ähnlich dem von Peginterferon alfa und Ribavirin allein; dies gilt auch für Patienten mit Zirrhose.

##### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in der Reihenfolge abnehmenden Schweregrades angegeben.

**Tabelle 4: Nebenwirkungen in klinischen Studien**

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<b>Häufigkeit</b>	<i>Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir ± Ribavirin *</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
häufig	Anämie *
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	Depression, Angst, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
sehr häufig	Kopfschmerz
häufig	Schwindelgefühl, Migräne
Gefäßerkrankungen	
häufig	Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	
häufig	Husten, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Übelkeit
häufig	Diarrhoe, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation, Flatulenz, gastroösophageale Refluxerkrankung, trockener Mund, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
häufig	Pruritus, trockene Haut, Alopezie, Ausschlag

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<b>Häufigkeit</b>	<i>Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir ± Ribavirin *</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
häufig	Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
sehr häufig	Ermüdung
häufig	Reizbarkeit

\* Neunzig (43%) der 211 Patienten erhielten Ribavirin zusätzlich zu Daklinza und Sofosbuvir. Es gab keine Berichte über Anämie bei den Ribavirin-freien Behandlungsgruppen der Studie.

#### *Laborwertabweichungen*

In der klinischen Studie von Daklinza in Kombination mit Sofosbuvir ± Ribavirin hatte ein Patient einen Hämoglobin-Abfall vom Grad 3; dieser Patient war in einem Ribavirin-Behandlungsarm. Laborwertabweichungen bei Patienten, die mit Daklinza in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden, waren vergleichbar mit Patienten, die mit Placebo, Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt wurden.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen hinsichtlich einer versehentlichen Überdosierung von Daclatasvir in klinischen Studien sind begrenzt. In Phase 1-Studien traten bei gesunden Probanden, die bis zu 14 Tage lang bis zu 100 mg einmal täglich oder Einzeldosen bis zu 200 mg erhielten, keine unerwarteten Nebenwirkungen auf.

Es ist kein Antidot gegen eine Überdosierung von Daclatasvir bekannt. Eine Überdosierung von Daclatasvir sollte mit allgemeinen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Daclatasvir höchstgradig an Protein gebunden wird (99%) und ein Molekulargewicht >500 aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Plasmakonzentration signifikant verringert.“

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Der Anhang II des EPAR (European Medicines Agency (EMA), 2014a) nennt folgende Anforderungen:

#### **„B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

#### **C. 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.*

Nicht zutreffend.

### **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.*

Ein Anhang IV zum EPAR wurde nicht erstellt.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 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.*

Die Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (European Medicines Agency (EMA), 2014b) schlägt folgende Maßnahmen zur Risikominimierung vor:

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Fachinformation	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Keine	Keine	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Lebertoxizität	Die Fachinformation weist darauf hin, dass in Tierstudien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Expositionen, die ähnlich oder etwas höher waren, als die klinische AUC-Exposition, Auswirkungen auf die Leber (Kupfer-Zell-Hypertrophie/Hyperplasie, mononukleäre Zellinfiltrate und Gallengang-Hyperplasie) beobachtet wurden. Keine dieser Wirkungen wurde beim Menschen beobachtet.	Keine
Hämatologische Toxizität	Die Fachinformation weist darauf hin, dass bei Hunden bei einer Exposition, die das 9-fache der klinischen AUC-Exposition betrug, hypozelluläres Knochenmark mit korrelierenden krankhaften klinischen Veränderungen beobachtet wurde. Beim Menschen wurde diese Wirkung nicht beobachtet.	Keine
Resistenzentwicklung	<p>Die Fachinformation macht neben Angaben zur Resistenz in Zellkultur folgende Angaben zur Resistenz in klinischen Studien:</p> <p><i>Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir</i></p> <p>In der Studie AI444040 wurden bei 16% der Patienten (33/203) (9/130 Genotyp 1a, 4/32 Genotyp 1b, 14/23 Genotyp 2 und 6/18 Genotyp 3) zu Studienbeginn (Baseline) NS5A-Polymorphismen gefunden, die dafür bekannt sind, <i>in vitro</i> die Suszeptibilität für eine Hemmung durch Daclatasvir zu reduzieren. Diese mit einer NS5A-Resistenz assoziierten Polymorphismen (RAPs) beinhalteten M28T, Q30E/H/R, L31M und Y93C/H/N bei Genotyp 1a-Patienten; L31M und Y93H bei Genotyp 1b-Patienten; L31M bei Genotyp 2-Patienten und A30K/S, L31M, und Y93H bei Genotyp 3-Patienten.</p> <p>Mit Ausnahme eines einzelnen mit Genotyp 3 infizierten Patienten, der nach Behandlung mit Daclatasvir und Sofosbuvir (ohne Ribavirin) einen viralen Rückfall erlitt, erreichten alle Patienten mit vorbestehenden Daclatasvir-resistenten Varianten eine SVR. Die Resistenzanalyse des einen Genotyp 3-infizierten Patienten, der den Rückfall erlitt, zeigte außer der bereits bestehenden NS5A-A30K-S621/V-Polymorphismen keine anderen RAPs zum Zeitpunkt des Rückfalls.</p> <p><i>Daclatasvir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin</i></p> <p>Vor der Behandlung bestehende NS5A-Polymorphismen, die dafür bekannt sind, <i>in vitro</i> einen Verlust der Suszeptibilität gegenüber Daclatasvir zu vermitteln (Genotyp 1a: M28T, Q30H/R, L31M/V, Y93H/N; Genotyp 1b: L31M, Y93C/H; Genotyp 4: L28M, L30R, M31V,) wurden bei 9/125 (7%) Genotyp 1a-, bei 8/50 (16%) Genotyp 1b- und bei 57/94 (61%)</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Fachinformation	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Genotyp 4-infizierten therapienaiven Patienten nachgewiesen. Die Mehrzahl der Patienten (5/9 [56%] Genotyp 1a-Patienten, 6/8 [75%] Genotyp 1b-Patienten und 52/57 [91%] Genotyp 4-Patienten) mit diesen NS5A-RAPs vor der Behandlung erreichte eine SVR.</p> <p>Bei 210 (153 Genotyp 1a und 57 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, bei denen ein Therapieversagen auftrat, entwickelten sich im Allgemeinen NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten (139/153 Genotyp 1a und 49/57 Genotyp 1b). Die am häufigsten gefundene NS5A-Variante beinhaltete Q30E oder Q30R in Kombination mit L31M. Die Mehrheit der Genotyp 1a-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an Q30 gefunden wurden (127/139 Patienten [91%]), und die Mehrheit der Genotyp 1b-Therapieversager zeigte eine Entwicklung von NS5A-Varianten, die an L31 (37/49 [76%]) und/oder Y93H (34/49 [69%]) gefunden wurden. Diese NS5A-Varianten wurden gemeinsam bei 36/49 (74%) der Patienten bei Therapieversagen gefunden und entwickelten sich entweder gemeinsam (25/36 der Patienten [69%] mit L31M/V-Y93H) oder, wenn sich eine entwickelte, existierte die andere schon vorher (11/36 Patienten [31%]).</p> <p>Bei 133 (103 Genotyp 1a und 30 Genotyp 1b) therapienaiven Patienten und vorherigen Non-Respondern, die SVR24 nicht erreichten und 48 Wochen nach der Behandlung nachbeobachtet wurden, blieben die Signaturen der mit Genotyp 1a und Genotyp 1b NS5A-Resistenz-assoziierten Varianten im Allgemeinen bestehen. Ein Austausch durch eine Wildtyp-Sequenz wurde bei 2/133 (2%; 2/103 Genotyp 1a- und 0/30 Genotyp 1b-Patienten) der virologischen Therapieversager festgestellt.</p>	

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Fachinformation	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Toxizität bezüglich der Embryonal- und Fötalentwicklung	Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Schwangerschaft und Stillzeit	Daklinza soll nicht während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, angewendet werden. Eine hochwirksame Empfängnisverhütung sollte auch noch 5 Wochen nach Ende der Therapie mit Daklinza fortgeführt werden. Mütter sollten angewiesen werden, nicht zu stillen, wenn sie Daklinza einnehmen.	Keine
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	Daklinza nur für die Anwendung bei Erwachsenen zugelassen.	Keine
HIV/HCV-Koinfektion	Die Fachinformation weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HIV koinfiziert sind, nicht nachgewiesen wurde.	Keine
HBV/HCV-Koinfektion	Die Fachinformation weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten, die mit HBV koinfiziert sind, nicht nachgewiesen wurde	Keine
Leberfunktionsstörung und dekompenzierte Leberzirrhose	Es ist keine Dosisanpassung für Daklinza erforderlich bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A, score 5-6), mittlerer (Child-Pugh B, score 7-9) oder schwerer (Child-Pugh C, score $\geq 10$ ) Leberfunktionsstörung. Die Fachinformation weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten mit einer dekompenzierten Lebererkrankung nicht nachgewiesen wurde.	Keine
Lebertransplantation	Die Fachinformation weist darauf hin, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Daklinza zur Behandlung der HCV-Infektion bei Patienten vor, während oder nach einer Lebertransplantation oder einer anderen Organtransplantation nicht nachgewiesen wurde.	Keine

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

Nicht zutreffend

### 3.4.5 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.*

Über die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.4. hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für Daklinza<sup>®</sup>, dem Anhang II des EPAR und der Zusammenfassung des EU Risk Management Plan 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] Bristol-Myers Squibb. 2014. Fachinformation Daclatasvir (Daklinza), Stand August 2014.
- [2] European Medicines Agency (EMA). 2014a. Anhang II des EPAR Daclatasvir.
- [3] European Medicines Agency (EMA). 2014b. EU Risk Management Plan Daclatasvir, Public Summary.