

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Boceprevir (VICTRELIS®)

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.08.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AALSD	American Association for the Study of Liver Diseases
AMWF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e.V.
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
CYP450	Cytochrom P450
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCV	Hepatitis C-Virus
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SVR	Sustained Virologic Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
WHO	World Health Organization

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1 85540 Haar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

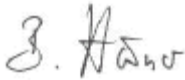
Name:	Dr. Bernd Hörner
Position:	Abteilung Outcomes Research / HTA Projekt Manager Health Technology Assessment
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	089-456-11566
Fax:	089-456-1281453
E-Mail:	bernd.hoerner@msd.de
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck, Sharp & Dohme Ltd
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Boceprevir
Markenname:	VICTRELIS®
ATC-Code:	Entscheidung der WHO steht noch aus. Vorläufiger ATC-Code J05AE

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Boceprevir ist ein potenter, oral zu verabreichender Serinproteaseinhibitor, der speziell für die Hemmung der nicht-strukturellen (NS) 3-Serinprotease des Hepatitis-C-Virus vom Genotyp 1 entwickelt wurde und somit die virale Replikation der infizierten Wirtszellen hemmt. Diese Inhibition basiert auf einer reversiblen Bindung der Ketoamidgruppe von Boceprevir an das aktive Zentrum der NS3-Serinprotease. Letztere ist verantwortlich für die Spaltung des HCV-Polyproteins in die funktionellen Proteine, die für die virale Vermehrung erforderlich sind. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich von allen derzeit zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion zugelassenen Therapien. In Deutschland sind für die Therapie derzeit Alfa-Interferone, pegylierte Interferone und Ribavirin zugelassen. Die Wirkmechanismen der Interferone sind noch nicht vollständig geklärt. Interferone induzieren in Zellen eine Kaskade von Signal- und Stoffwechselprozessen, die unspezifisch mit der weiteren Virusvermehrung interferieren. Daneben tragen immunmodulatorische Effekte (z.B. verstärkte Präsentation von MHC-Klasse I-Antigen, Lymphozytenaktivierung) zum antiviralen Nutzen bei. Auch die Wirkmechanismen von Ribavirin sind noch weitgehend unbekannt. Verschiedene Mechanismen wurden vorgeschlagen, wobei in letzter Zeit eine Hochregulierung von Interferon-Signalwegen durch Ribavirin als Erklärungsmodell favorisiert wird. Im Vergleich zur unspezifischen antiviralen Wirkung von Interferon und Ribavirin ist Boceprevir somit der erste Vertreter einer neuen Klasse, den hochspezifischen HCV-Inhibitoren.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Victrelis ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC)-Infektion vom Genotyp 1 in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben.	18.07.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ergebnis des Beratungsgesprächs vom 21.04. 2011, Vorgangsnummer 2011-B-004.

Im Rahmen der Beratung wurde festgelegt, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin anzusehen ist.

In Deutschland sind für die Therapie der chronischen HCV-Infektion nur Alfa-Interferone, pegylierte Alfa-Interferone – nachfolgend Peginterferon alfa genannt - und Ribavirin zugelassen.

Gemäß der aktuellen Version der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012, ist als Standardtherapie die Kombination eines Peginterferon alfa mit Ribavirin anzusehen. Die Therapie aus Peginterferon alfa-2a bzw. -2b in Kombination mit Ribavirin führte in zwei großen pivotalen Zulassungsstudien zu einer deutlichen Steigerung der dauerhaften virologischen Ansprechraten im Vergleich zur Kombination von Alfa-Interferon mit Ribavirin.

In einer Peginterferon alfa / Ribavirin-Kombinationsstudie wurden 1.530 therapie-naive Patienten über ein Jahr mit unterschiedlichen Kombinations-Dosierungsschemata behandelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dieser Studie war die Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Alfa-2b-Interferon und Ribavirin, insbesondere bei Genotyp 1 infizierten Patienten.

Somit besteht die Standardtherapie bei der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion aus der Gabe von Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Ziel der Therapie der chronischen HCV-Infektion ist die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis C-Virus (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR), welche als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann.

Medizinischer Zusatznutzen bei therapienaiven HCV-Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei bisher unbehandelten (therapienaiven) Patienten, im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin, zu einer signifikanten Steigerung der Heilungsraten (SVR) um mehr als 60%:

- Response-gesteuerte Therapie (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 24 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8-24 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 20 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 63% vs. 38%, $P < 0,001$; absolute Differenz: 25,6%; (95% KI: 18,6; 32,6).
- 48-Wochen-Therapie (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 38%, $P < 0,001$; absolute Differenz: 28,4%; (95% KI: 21,4; 35,3).

Bei der response-gesteuerten Therapie hängt die Therapiedauer vom Verlauf der Viruskinetik des Patienten ab: Ist die HCV-RNA bereits in Woche 8-24 nicht mehr nachweisbar, spricht man von Frührespondern. Bei diesen wurde die Therapie bereits nach 28 Wochen beendet. Dabei fanden sich mit 96% gleich hohe Heilungsraten wie im 48 Wochen-Therapiearm (96%). Eine Verkürzung der Therapiedauer auf 28 Wochen, bei sehr hohen Heilungsraten, war bei 44% der therapienaiven Patienten möglich

Zusammenfassung der Aussagen im DossierMedizinischer Zusatznutzen bei therapieerfahrenen HCV-Patienten:

Die zusätzliche Gabe von Boceprevir zu Peginterferon alfa und Ribavirin führte bei Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten (therapieerfahrene Patienten), im Vergleich zu einer 48 Wochen Standardtherapie, nahezu zu einer Verdreifachung der erzielten Heilungsrate (SVR):

- Response-gesteuerte Therapie (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 32 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie; Patienten, bei denen in Woche 8 HCV-RNA nachweisbar war, erhielten weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin): SVR 59% vs. 21%, $P < 0,001$; absolute Differenz: 37,4%; (95% KI: 25,7; 49,1).
- 48-Wochen-Therapie (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie): SVR 66% vs. 21%, $P < 0,001$; absolute Differenz: 45,2; (95% KI: 33,7; 56,8).

Bei Patienten mit einem Viruslastabfall $< 1 \log_{10}$ in Woche 4 konnte die Heilungsrate von 0% unter Peginterferon alfa und Ribavirin auf 33% im response-gesteuerte Therapieregime bzw. 34% im 48-Wochen-Therapiearm gesteigert werden. Die zusätzliche Gabe von Boceprevir ermöglicht somit die Heilung etwa jedes dritten therapieerfahrenen Patienten, der bislang als nicht mehr heilbar angesehen wurde.

Diese Studiendaten sind auf die zulassungsgemäße Behandlung der Gruppe der therapienaiven und der therapieerfahrenen HCV-Patienten anwendbar, wie in Modul 4, Kapitel 4.4.2 gezeigt.

Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse traten mit Ausnahme des Boceprevir 48-Wochenarms (BOC/PR48) der Studie RESPOND-2 (P05101) in den Behandlungsarmen der beiden Studien in vergleichbarer Häufigkeit auf, bei vergleichbarer Lebensqualität während der Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei einer Hepatitis C handelt es sich um eine chronisch verlaufende Entzündung der Leber durch eine Infektion durch das Flavivirus HCV. Die Erkrankung kann durch den Nachweis von HCV-RNA bewiesen werden, hierauf basiert auch die Diagnostik. Die Behandlung der Infektion erfolgt derzeit mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin. Ziel ist es, ähnlich wie bei der Antibiotikatherapie bei bakteriellen Erkrankungen, mittels dauerhafter Eliminierung (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR) des Erregers eine Heilung zu erreichen.

In der medizinischen Fachwelt besteht Konsens, dass eine HCV-Infektion durch ein dauerhaftes virologisches Ansprechen **heilbar** ist. So wird auch in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien, wie z.B. den AASLD Practice guidelines 2009, den Kanadischen Konsensus Leitlinien 2009 oder den deutschen S3-Leitlinien 2010, von kurativer Therapie oder **Heilung der Erkrankung** gesprochen. In verschiedensten Publikationen wurde eindeutig belegt, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachhaltig ist, das heißt, dass ein Patient nachhaltig geheilt ist, wenn eine SVR erreicht wurde. Eine aktuelle Übersichtsarbeit von Pearlman und Traub (2011) betrachtete 20 Studien und ermittelte eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

späte Relapse-Rate, definiert als Wiederauftreten von HCV-RNA im Serum, von 0-1% für den Großteil der zitierten Studien.

In einer vom IQWiG 2010 durchgeführten Untersuchung zu patientenrelevanten Endpunkten der Therapie der chronischen Hepatitis-C-Infektion benennen sowohl Patienten als auch Ärzte das dauerhafte virologische Ansprechen SVR als den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt. Insgesamt wurden bei dieser Befragung sieben verschiedene Endpunkte gewichtet (Anhalten grippeähnlicher Nebenwirkungen, Magen-Darm-Beschwerden, psychische Beschwerden, Haut- und Haarproblematiken, Dauer der Therapie, Anwendungshäufigkeit der Interferone, SVR). Das dauerhafte virologische Ansprechen erhielt das größte Gewicht sowohl von Ärzten als auch Patienten.

In einer Vielzahl von Publikationen ist berichtet, dass sich die Eliminierung des Hepatitis-C-Virus direkt auf die Mortalität und Morbidität auswirkt. So wurden neben einer Verringerung der Mortalität auch eine Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms und der Reduktion der Inzidenz von Lebertransplantationen berichtet. 2010 kam ein Cochrane Review basierend auf 83 randomisierten Studien mit mehr als 12.000 Patienten zu dem Schluss, dass die Erreichung eines dauerhaften virologischen Ansprechens signifikant die Mortalität und Morbidität reduziert. Ferner zeigte eine Meta-Analyse von 26 Studien mit mehr als 5000 Patienten, dass ein dauerhaftes virologisches Ansprechen mit einer deutlichen Reduktion der leber-abhängigen Morbidität und Mortalität einhergeht.

Darüber hinaus wird durch die Eliminierung des Virus (SVR) eine Übertragung auf andere Personen und damit neue Morbidität verhindert.

In den beiden im vorliegende Dossier untersuchten Studien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) wurden unter der Kombinationstherapie mit Boceprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin erheblich mehr Patienten geheilt (SVR) als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Die Größenordnung der statistischen Signifikanz ($P < 0,001$) unterstreicht die Robustheit der beobachteten Ergebnisse. Bei beiden Studien handelt es sich um aktivkontrollierte randomisierte klinische Studien der Evidenzstufe Ib, die jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufwiesen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen war bei beiden Studien ebenfalls niedrig. Damit sind die Aussagekraft der Nachweise und die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen als hoch zu bewerten.

Die Ergebnisse der Interaktionsanalysen beider Studien ergaben keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenunterschiede hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergibt sich für Boceprevir zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin sowohl für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ein Beleg für einen **erheblichen Zusatznutzen**, da durch Boceprevir eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens – namentlich **„Heilung der Erkrankung“** gemäß Verfahrensordnung §5(7) - erreicht wird.

Diese Position wird gestützt durch die European Medicines Agency, die in ihrer Zulassungsempfehlung für Boceprevir konstatiert: *„Im Vergleich zur aktuellen Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann die zusätzliche Gabe von Boceprevir den Anteil der Patienten, die von ihrer Hepatitis C geheilt werden könnten, deutlich erhöhen.“*

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die chronische Hepatitis C stellt gemäß den aktuellen deutschen S3-Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion aufgrund der mit ihr assoziierten erhöhten Morbidität und Mortalität grundsätzlich eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar.

A-Empfehlungen der S3-Leitlinie für naive Patienten:

- Eine chronische Hepatitis C stellt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Indikation zur antiviralen Therapie dar.
- Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn im Verlauf der chronischen Infektion erhöht die Chancen auf ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) und wird unter Berücksichtigung der möglichen Nebenwirkungen und Effektivität der heute verfügbaren antiviralen Therapie empfohlen.
- Erhöhte Transaminasen und/oder Nachweis einer Fibrose sind keine in jedem Fall notwendigen Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur Therapie.
- Extrahepatische Manifestationen, berufliche Gründe, eine Elimination des Transmissionsrisikos sowie ein Therapiewunsch des Patienten können unabhängig von der Erkrankungsaktivität eine Therapieindikation darstellen.

A-Empfehlungen der S3-Leitlinie für therapieerfahrene Patienten:

- Bei Patienten mit Relapse besteht prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie.
- Bei Patienten mit Non-Response, die bislang keine adäquate Standardtherapie erhalten haben, wird eine Re-Therapie empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten, die auf eine Standardtherapie nicht virologisch angesprochen haben sollte nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen.

Entsprechend der Zulassung und gemäß der Empfehlung der Leitlinie kommen demnach für die Behandlung mit Boceprevir erwachsenen Patienten mit chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, in Frage.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit der bisherigen Standardtherapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin kann bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp-1 bei optimaler Dosis und Behandlungsdauer in ca. 40 - 50 % eine Heilung (SVR) erreicht werden. Zwischen 10 - 20 % aller Patienten erleiden nach zunächst erfolgreichem Therapieende einen Rückfall (Relapse) und ca. 20 - 40 % der Patienten sprechen von Anfang an nicht adäquat auf die Behandlung an (Nonresponder). Eine Re-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach Relapse oder Nonresponse auf den ersten Therapieversuch führt nur sehr selten zum Erfolg.

Die dringend notwendige Steigerung der Heilungsraten wird durch eine Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin mit Boceprevir erreicht. Boceprevir ist ein potenter, oral wirksamer HCV-NS3-Serinproteaseinhibitor, der gezielt für die spezifische Hemmung der nicht-strukturellen (NS) 3-Serinprotease des Genotyp-1 HC-Virus entwickelt wurde. Die Inhibition basiert auf der reversiblen Bindung der Ketoamidgruppe von Boceprevir an das aktive Zentrum der NS3-Serinprotease. Letztere ist verantwortlich für die Spaltung des HCV-Polyproteins in funktionelle Proteine, die für die HCV-Replikation verantwortlich sind. Dieser neue spezifische Wirkmechanismus ergänzt die überwiegend unspezifischen antiviralen Wirkmechanismen von Peginterferon alfa und Ribavirin in idealer Weise.

Dieses Konzept wurde in einer Phase Ib Studie belegt, die eine Addition der Viruslast senkenden Effekte von Peginterferon alfa und Boceprevir zeigte. Die mittlerweile durch die Studien SPRINT-1, SPRINT-2 und RESPOND-2 belegte Überlegenheit dieses Therapiekonzeptes gegenüber einer Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin hinsichtlich eines dauerhaften virologischen Ansprechens wird im vorliegenden Dossier dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Ca.1.900 Therapienaive Patienten Ca. 8.500 Therapieerfahrene Patienten Gesamt ca.10.400 Patienten (2011)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	Erheblich	Ca. 1.900
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Erheblich	Ca. 8.500
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro [#]
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1: Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	35.942 €	68.289.971 € für 1.900 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1: Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	46.629 €	396.353.215 € für 8.500 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. #: irrealer Annahme; siehe Kapitel 3.3.6 "Angaben zu Versorgungsanteilen"			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
464.643.186 € (Irreale Annahme; siehe Kapitel 3.3.6 "Angaben zu Versorgungsanteilen")

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro [#]
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	35.942 €	68.289.971 € für 1.900 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	46.629 €	396.353.215 € für 8.500 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
#: irrealer Annahme; siehe Kapitel 3.3.6 "Angaben zu Versorgungsanteilen"

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
464.643.186 € (Irreale Annahme; siehe Kapitel 3.3.6 "Angaben zu Versorgungsanteilen")

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	20.921€	39.751.686€ für 1.900 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind
A	Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1	Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	20.921€	177.836.490€ für 8.500 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit Victrelis sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben.

Victrelis muss in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin angewendet werden. Vor Behandlungsbeginn mit Victrelis ist die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) sowohl zu Peginterferon alfa als auch zu Ribavirin (PR) zu beachten.

Die empfohlene Dosierung von Victrelis beträgt 800 mg dreimal täglich (TID) oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss). Die maximale Tagesdosis von Victrelis beträgt 2.400 mg. Die Einnahme ohne Nahrung kann mit einem nachhaltigen Wirkungsverlust aufgrund nicht optimaler Verfügbarkeit verbunden sein.

Eine Dosisreduzierung von Victrelis wird nicht empfohlen. Falls bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise mit Peginterferon alfa und/oder Ribavirin in Zusammenhang steht, ist die Dosis von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin zu reduzieren. Weiterführende Informationen zur Dosisreduzierung und/oder zum Absetzen von Peginterferon alfa und/oder Ribavirin enthält die „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) zu Peginterferon alfa bzw. Ribavirin. Victrelis darf nicht ohne Peginterferon alfa und Ribavirin verabreicht werden.

Anämie

Unter der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist das Auftreten von Anämie in Behandlungswoche 4 beschrieben worden. Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa und Ribavirin ist, im Vergleich zur Standardtherapie, mit einem weiteren Abfall der Hämoglobin-Konzentration von etwa 1 g/dl in Behandlungswoche 8 assoziiert. Ein großes Blutbild ist vor der Behandlung, in Behandlungswoche 4, in Behandlungswoche 8 sowie anschließend nach klinischem Bedarf zu erstellen. Bei einer Hämoglobin-Konzentration < 10 g/dl (oder < 6,2 mmol/l) kann eine Behandlung der Anämie gerechtfertigt sein.

Angaben zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung oder zum Absetzen von Ribavirin finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.

Neutropenie

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3-4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein. Die Häufigkeit von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen ist in den Victrelis-haltigen Studienarmen tendenziell höher als im Kontrollarm. Die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ist daher vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine umgehende Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Zum Zeitpunkt der Markteinführung wird allen Ärzte, die Boceprevir voraussichtlich verordnen werden, Informationsmaterial mit wichtigen Hinweisen zur sicheren Anwendung

(Physician Educational Material) sowie die Fach- und Gebrauchsinformation von Boceprevir bereitgestellt.