

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 A**

*Chronische Hepatitis C*

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

Stand 20.11.2014

# 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 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	80
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	117
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	117
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	117

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland.....	26
Tabelle 3-2: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland .....	28
Tabelle 3-3: Gemeldete (2003 bis 2012) und geschätzte (2013 bis 2018) Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2018* .....	31
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	33
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-6: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, der Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, der FDC LDV/SOF-basierten Regime und Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika .....	46
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-11: Jahresarzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr (für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	75
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	78
Tabelle 3-17: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen.....	86
Tabelle 3-18: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni .....	88
Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln .....	93
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	108

Tabelle 3-21. Der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan..... 109

Tabelle 3-22. Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung..... 112

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2019 .....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
BOC	Boceprevir
CHC	Chronische Hepatitis C
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FS	Fertigspritze
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IU	International Unit
i.v.	intravenös
k. A.	Keine Angaben
LDV	Ledipasvir
LDV/SOF	Fixdosiskombination Ledipasvir/Sofosbuvir
MwSt	Mehrwertsteuer
PEG	Peginterferon (alfa-2(a))
P-gp	P-Glykoprotein
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of

	Product Characteristics)
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen
TEL	Telaprevir
W	Woche(n)
WHO	World Health Organisation
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes „*Harvoni wird bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet*“ unter Berücksichtigung der Abschnitte 4.2, insbesondere Tabelle 1, 4.4 und 5.1 der Fachinformation und unter Anwendung der Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich das vorliegende Dossier auf folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

#### Genotyp 1:

- Für *therapienaive* Patienten mit CHC vom Genotyp 1 *ohne Zirrhose* ist eine Triple-Therapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.
- Für *therapienaive* Patienten mit CHC vom Genotyp 1 *mit Zirrhose* und für *therapienaive* Patienten mit CHC vom Genotyp 1 *mit HIV-Ko-Infektion* ist eine duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.
- Für *therapieerfahrene* Patienten mit CHC vom Genotyp 1 unabhängig von der Vortherapie ist eine Triple-Therapie mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir oder Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.
- Für *Therapieversager nach Triple-Therapie* mit den Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin wurde zusätzlich gegen „keine antivirale Therapie“ dargestellt.

#### Genotyp 1 oder 4:

- Für Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder 4 mit dekompenzierter Zirrhose ist „keine antivirale Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

#### Genotyp 3:

- Für *therapienaive* Patienten mit CHC vom Genotyp 3 *mit Zirrhose* ist eine duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte*

*Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein **Beratungsgespräch** (Vorgangsnummer 2014 B-054) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am **5. September 2014** stattgefunden.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (1):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ledipasvir in Kombination mit Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Genotyp 1 und Genotyp 3 Infektion bei Erwachsenen ist:

- für **Genotyp 1** (therapienaiv und therapieerfahren) die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) *oder* die Triple-Therapie (Kombination aus einem Protease-Inhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin).

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zVT sind insbesondere bezüglich der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete, der Dosierungen, der Therapiedauer und Prognosefaktoren zu berücksichtigen. Eine Abwägung der Notwendigkeit des Einsatzes einer Triple-Therapie bei Vorliegen günstiger Prognosefaktoren ist vorzunehmen.

Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Für Patienten mit einer HIV-Koinfektion liegen bisher nur sehr wenige Daten für eine Triple-Therapie vor. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen.

- für **Genotyp 3** die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (therapienaiv und therapieerfahren, inkl. HIV Koinfektion)

Der G-BA führt dazu aus: „Eine systematische Literaturrecherche zur Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse der Behandlung der chronischen Hepatitis C zeigt, dass aktuell in der Wissenschaft eine Überarbeitung der Leitlinien mit dem Fokus der Bewertung der neu zur Verfügung stehenden Arzneimittel erfolgt. Die Diskussion zum Stellenwert der neuen Wirkstoffe (bereits zugelassenen [Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir] oder kurz vor der Zulassung stehend) untereinander sowie gegenüber den etablierten Therapien "Ribavirin plus Peginterferon alfa" und "Boceprevir/ Telaprevir plus Ribavirin plus Peginterferon alfa" ist noch nicht abgeschlossen.“

Weiter hat die Geschäftsstelle ausgeführt, „dass die dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie gewährt wurde, um eine einheitliche Bewertung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in diesem Therapiegebiet zu gewährleisten. Vor dem Hintergrund der

Dynamik - sowohl in der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel als auch daraus resultierend in den Leitlinienempfehlungen bezüglich der Behandlungsoptionen der chronischen Hepatitis C wird es zum gegenwärtigen Zeitpunkt als vertretbar angesehen, die oben genannten Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.“

„Die Patientengruppen Genotyp 1 mit dekompenzierter Zirrhose" und "Triple-Therapie Versager" wurde vom G-BA bisher nicht separat betrachtet. Dem pharmazeutischen Unternehmer steht es frei - auch wenn keine explizite Betrachtung dieser Patientengruppen vom G-BA vorgenommen werden sollte, diese Gruppen im Dossier darzustellen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vergleichstherapie soll im Dossier begründet werden.“

*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.*

Gilead folgt den Empfehlungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Dazu erlaubt sich Gilead noch folgenden Anmerkungen:

Gilead hatte beim G-BA Sofosbuvir-haltige Therapien als zVT beantragt, weil diese die Kriterien für die zVT-Auswahl erfüllen. Im Hinblick auf die rasante Entwicklung der CHC-Therapie sind Sofosbuvir-haltige Regime inzwischen in allen Empfehlungen der Fachgesellschaften und der WHO, die den allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse reflektieren, für Patienten mit HCV-Genotyp-1- und 3-Infektion berücksichtigt. Sofosbuvir-haltige Therapien führen zu den aktuell höchsten Ansprechraten in Bezug auf den patientenrelevanten Endpunkt "anhaltendes virologisches Ansprechen" (SVR), der Heilung bedeutet. Eine Sofosbuvir-haltige Therapie wäre auch die richtige zVT für diejenigen Patienten gewesen, die für eine Interferon-haltige Therapie nicht geeignet sind.

*Die vom G-BA bestimmten zVTen werden von den deutschen und internationalen Fachgesellschaften nicht mehr empfohlen, und für bestimmte Patientenpopulationen liegen Kontraindikationen oder keine Daten vor. Als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir hat der G-BA für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion die Triple-Therapie mit den Protease-Inhibitoren Telaprevir bzw. Boceprevir vorgeschlagen. Fachgesellschaften empfehlen diese Kombination inzwischen nicht mehr als Standardtherapie (2). Begründet wird dies in der Leitlinie damit, dass neben einer Verbesserung der dauerhaften virologischen Ansprechraten bei gleichzeitig verkürzter*

Therapiedauer für konventionelle PEG-Interferon/Ribavirin basierte Triple-Therapien auch hoch effektive, kurze und nebenwirkungsarme Interferon-freie Therapiemöglichkeiten für bestimmte Patientengruppen zur Verfügung stehen.

*Für folgende Patientengruppen hat der G-BA keine zVT festgelegt, weil diese beiden Gruppen vom G-BA bisher nicht explizit separat betrachtet wurden:*

- Patienten mit Genotyp 1 oder 4 mit dekompensierter Zirrhose, für die eine Kontraindikation für Peginterferon besteht.
- „Triple-Therapie-Versager“, d.h. Patienten, die mit einer PI-basierten Triple-Therapie behandelt wurden, und für die eine erneute PI-basierte Therapie nicht mehr infrage kommt.

Der G-BA hat es Gilead freigestellt, diese Gruppen im Dossier darzustellen.

Patienten mit Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose sind wegen der fortgeschrittenen Lebererkrankung und deren Komplikationen besonders schwierig zu behandeln. Es gibt keine antivirale Therapie, die bei dieser Population zugelassen ist. Die Anwendung von Peginterferon und Ribavirin ist kontraindiziert. Die Anwendung anderer Substanzen bei Patienten mit Genotyp 1 mit dekompensierter Zirrhose ist entweder nicht empfohlen, oder die Wirksamkeit und Sicherheit wurden nicht nachgewiesen bzw. untersucht. Daher werden die Daten im Dossier gegen „keine antivirale Therapie“ dargestellt.

Für Patienten mit Therapieversagen auf eine Triple-Therapie, ist die Triple-Therapie als zVT problematisch, weil keine klinischen Daten zur Re-Therapie mit einem Proteasehemmer (Telaprevir oder Boceprevir) vorliegen. Eine erneute Telaprevir-Behandlung von Patienten, die wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder ungenügendem virologischen Ansprechen abgebrochen wurde, darf nicht begonnen werden (3). Bei Boceprevir ist zu beachten, dass dessen Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Genotyp 1, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit Boceprevir oder anderen HCV-Proteaseinhibitoren nicht angesprochen haben, nicht untersucht wurde. Darüber hinaus ist in den aktuellen Therapieempfehlungen ausgeführt, dass eine Re-Therapie mit einem Protease-Inhibitor der zweiten Generation (Triple-Therapie mit Simeprevir) primär nicht zu empfehlen ist, da zwischen allen NS3-Protease-Inhibitoren Kreuzresistenzen vorliegen (2).

Im Gegensatz zu den Proteasehemmer-basierten Triple-Therapien ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei therapieerfahrenen Patienten unabhängig von der Vortherapie – das heißt, dass eine Wirkung auch bei Patienten mit Versagen einer dualen (Peginterferon und Ribavirin) und einer Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren (Proteasehemmer, Peginterferon und Ribavirin-Versager) gegeben ist. Weil im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen nur auf Basis historischer Vergleiche abgeleitet wird, erfolgt die Betrachtung der Population der Patienten mit PI-Versagen in zwei Varianten:

1. Patienten mit Therapieversagen auf eine Triple-Therapie werden *nicht separat* betrachtet, sondern als Teil der therapieerfahrenen Patienten gegen die Triple-Therapie verglichen.
2. Patienten mit Therapieversagen auf eine Triple-Therapie werden *als separate Population* gegen „keine antivirale Therapie“ betrachtet, weil keine weitere Therapieoption die Kriterien einer zVT erfüllen.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

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

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*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. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-054 vom 05. September 2014. 2014.
2. Sarrazin C, Thomas Berg, Peter Buggisch, Matthias Dollinger, Holger Hinrichsen, Dietrich Hüppe, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C; Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und

*Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V.* 2014. Available from:

[http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012a\\_Hepatitis-C-Addendum\\_20104-09.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_Hepatitis-C-Addendum_20104-09.pdf).

3. Janssen Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Hepatitis C ist eine durch das Hepatitis-C-Virus (HCV) ausgelöste weltweit auftretende Infektionskrankheit (1). Die *chronische* Hepatitis C (CHC) ist eine seit mehr als 6 Monaten bestehende Infektion (HCV-RNA positiv), die zu einer klinisch-chemisch und oder histologisch nachweisbaren Leberschädigung unterschiedlichen Ausmaßes und extrahepatischen Manifestationen führen kann (2).

Zielpopulation für die Behandlung mit der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C.

#### **Chronische Hepatitis C (CHC):**

##### Erreger

Das HCV wird aufgrund seiner Genom-Sequenz, der Anordnung der Proteine sowie seiner Eigenschaften bei der Replikation der Familie der Flaviviridae zugeordnet (3, 4). Das Virus zeichnet sich durch eine hohe genetische Variabilität aus. Eine Schutzimpfung steht nicht zur Verfügung. Es besteht jedoch die Möglichkeit, das Virus durch eine medikamentöse Therapie dauerhaft zu eliminieren. Dadurch wird das Risiko für das Auftreten krankheitsbedingter Komplikationen (insbesondere Leberschädigung und hepatozelluläres Karzinom) gesenkt.

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

In Europa und in den USA findet man vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3, wobei in Europa der Genotyp 1 am häufigsten ist (zur Prävalenz der Genotypen in Deutschland siehe Kapitel 3.2.3). Die Genotypen sind in den Altersgruppen der Erkrankten deutlich unterschiedlich verteilt. Bei jüngeren Patienten dominiert Genotyp 1a, bei älteren Patienten Genotyp 1b. In den mittleren Altersgruppen ist auch Genotyp 3a häufig anzutreffen (6). Unterschiede in der Virulenz der Genotypen oder Subtypen ließen sich bis heute nicht nachweisen (7). Der Genotyp ist jedoch bei den bisher überwiegend verfügbaren Interferon-basierten HCV-

Therapien ein wichtiger Prognosefaktor, weil gesichert ist, dass der Genotyp 1 schlechter auf eine antivirale Therapie anspricht als die Genotypen 2 und 3 (7).

### Infektionsweg

Gesichert ist die Übertragung des HCV *auf parenteralem Weg* durch Kontakt zu kontaminiertem Blut (Blut oder Blutprodukte) (7, 8). Das Virus kann auch in anderen *Körperflüssigkeiten* (wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma) nachweisbar sein. Eine Ansteckung durch diese Körperflüssigkeiten ist jedoch sehr unwahrscheinlich (7). Darüber hinaus kommt eine *vertikale Übertragung* bei 5% der Kinder von HCV-infizierten Müttern vor (2). Eine Virusübertragung über den Stillvorgang gilt nach derzeitiger Datenlage als unwahrscheinlich (7).

### Risikogruppen

Es gibt Personengruppen, die sich vor 1992 bei Blutübertragungen im Rahmen von Operationen mit Hepatitis C infiziert haben oder die beispielsweise aufgrund ihres Verhaltens, ihres Berufes oder aufgrund einer Vorerkrankung ein erhöhtes Risiko für eine Hepatitis-C-Infektion haben.

Da eine Übertragung des HCV auf parenteralem Weg durch Kontakt zu kontaminiertem Blut gesichert ist, gilt die Risikogruppe der i. v.-Drogenkonsumenten bei gemeinsamem Gebrauch von Spritzen und Kanülen als besonders gefährdet (7). Bei gemeinsamer Verwendung von Utensilien geht auch intranasaler Drogenkonsum mit einem erhöhten HCV-Infektionsrisiko einher (7). In bestimmten Betroffenengruppen (z.B. bei HIV-positiven Patienten oder Männern mit gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten) bzw. bei bestimmten Sexualpraktiken scheint ein relevantes Übertragungsrisiko zu existieren (7). Eine HIV-HCV-Ko-Infektion geht meist mit einer erhöhten HCV-Viruslast einher, was zu einer erhöhten Infektiosität beitragen könnte. Höhere Infektionsraten für das HCV von bis zu 36% über eine vertikale Virusübertragung von der Mutter auf das Kind wurden v. a. bei HIV-Ko-Infektion der Mutter beobachtet (7).

Das Infektionsrisiko durch Stichverletzungen mit HCV-kontaminierten Kanülen beträgt im Durchschnitt weniger als 1% (7). Beruflich bedingte HCV-Infektionen, z. B. im medizinischen Bereich, können nicht ausgeschlossen werden (7). Welche Rolle z. B. Tätowierungen und Piercings, die in der Regel von nichtmedizinischem Personal durchgeführt werden, bei der HCV-Übertragung spielen, ist noch nicht geklärt (7).

Laut den aktuellen Meldedaten des RKI ist der häufigste Transmissionsweg bei den gemeldeten Erstdiagnosen der i.v. Drogenkonsum (87,4%), gefolgt von sexueller Transmission in der Gruppe der Männer mit Sex mit Männern (5,7%), der Verabreichung von Blutprodukten vor Einführung der diagnostischen Testung von Blut und Blutprodukten im Jahr 1991 (3,8%), der Dialyse (2,6%) sowie der perinatalen Übertragung (0,5%) (9).

### Klinische Symptomatik

Die Hepatitis C verläuft klinisch häufig uncharakteristisch und ist durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsinsuffizienz, z.T. auch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet (7). Bei der weiteren Abklärung der klinischen Symptomatik durch Routine-Laboruntersuchungen ist zu beachten, dass eine Hepatitis C auch bei Vorliegen normaler Leberfunktionswerte nicht ausgeschlossen werden darf, denn bei ca. 40% der Infizierten liegen normale Transaminasenwerte vor (2). Normale Transaminasenwerte schließen auch eine Fibroseprogression oder ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium nicht aus (2).

### Diagnose

Die Basisdiagnostik besteht im Nachweis spezifischer Antikörper gegen HCV-Proteine mittels Immunoassay. Bei Verdacht auf eine HCV-Infektion erfolgt der Nachweis direkt durch die Bestimmung der HCV-RNA. Zur Planung und Überwachung einer antiviralen Kombinationstherapie erfolgt die Bestimmung des HCV-Genotyps und der HCV-RNA-Konzentration (7). Weitere diagnostische Maßnahmen sind erforderlich, um die Krankheitsaktivität und hier besonders die Entzündungsaktivität in der Leber einzuschätzen sowie Informationen über den möglichen Fibrosierungsgrad zu erhalten.

Die Beurteilung einer möglichen Leberfibrose kann durch eine Leberbiopsie oder nicht-invasiv, sonographisch mittels transienter Elastografie erfolgen. Die Indikation zur Leberbiopsie ist gegeben, wenn zu erwarten ist, dass der Befund hinsichtlich des weiteren Vorgehens Therapie-relevant ist. Bei einer Leberbiopsie sollten der Grad der Fibrose (Staging) und die entzündliche Aktivität (Grading) bestimmt werden. Hierzu wird die Verwendung einheitlicher Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores empfohlen (10). Zur Quantifizierung des Ausmaßes der Entzündung und der Fibrose wird beispielsweise der METAVIR-Score verwendet, der auf einer Skala von 0-4 basiert (F0 = keine Fibrose; F4 = Zirrhose) (11). Analog dazu dient der Child-Pugh-Score der Einteilung der Leberzirrhose nach dem Schweregrad der Symptome in unterschiedliche Stadien (12). Anhand dieser Stadien lässt sich die Prognose des Patienten abschätzen. Ggf. muss bei entsprechenden Anhaltspunkten untersucht werden, ob ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vorliegt (2).

### Natürlicher Verlauf der chronischen HCV-Infektion

Nach der Ansteckung mit dem Hepatitis C Virus beginnt die akute Phase der Infektion. Etwa 50 bis 85% der akuten Hepatitis C-Infektionen gehen in eine chronische Form der Erkrankung über, bei der auch sechs Monate nach der Infektion noch Hepatitis-C-Viren nachweisbar sind (2, 13-16). Eine spontane Viruselimination und Ausheilung tritt bei Patienten mit CHC selten auf (7).

- Die CHC führt in der Mehrzahl aller Fälle zu einer langsam progredienten Hepatitis, reduziert die Lebensqualität und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (2). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen Patienten mit CHC signifikant erhöhte leberbezogene Mortalitätsraten (standardisierte Mortalitätsratio 16,8; 95%-KI 15,4-18,3) auf (2). Bis 2030 wird eine signifikante Zunahme der HCV-induzierten leberbezogenen

Komplikationen sowie der HCV-induzierten Mortalität erwartet (2). Dies wird zu einer signifikanten Steigerung der Kosten im Gesundheitswesen führen (2).

- Der Verlauf der CHC bzw. die Aktivität der Fibrose-Entwicklung weist eine große Variabilität auf. Bei 2 bis 35% der chronisch Infizierten erreicht der Krankheitsprozess nach 20 bis 25 Jahren das Stadium der Leberzirrhose (2). Selbst bei Patienten, bei denen noch eine gute Leberfunktion gegeben ist (Stadium Child A) beträgt die jährliche Mortalitätsrate der Leberzirrhose ca. 4% (2). Die 5-Jahres-Mortalität bei fortgeschrittener Fibrose/kompensierter Zirrhose (Stadium F3/F4) nach Scheuer) beträgt ca. 10 bis 20% (2).
- Die häufigsten HCV-induzierten leberbezogenen Komplikationen sind hepatische Dekompensationen und das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Etwa 4% (2 bis 5%) aller Patienten mit HCV-Infektion und Zirrhose entwickeln jährlich ein HCC (2, 17, 18). Die 1-Jahres-Mortalität des HCC liegt bei 58 bis 61% (19).

Prognoseabschätzung: Eine individuelle Prognoseabschätzung ist aufgrund der variablen Krankheitsprogression in Frühstadien nicht möglich, weil die Fibroseprogression nicht linear verläuft (2, 20).

Auch bei langjährig gering progredientem Verlauf ist ein rascher Übergang in ein Zirrhose-Stadium möglich (2). Wird in der initialen Leberbiopsie histologisch keine signifikante Fibrose (Stadium 0-1) nachgewiesen, ist damit keinesfalls ausgeschlossen, dass es nicht doch im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einer raschen Fibroseprogression kommt. Eine signifikante Bedeutung für die Geschwindigkeit der Fibroseprogression hat das Alter des Patienten – sowohl zum Zeitpunkt der Ansteckung als auch im Verlauf der Erkrankung (2).

Etwa ein Viertel der Patienten mit initial geringem Fibrotestadium entwickeln im Verlauf der Erkrankung (Median ca. 4 Jahre) eine signifikante Progression der Fibrose. Dies ist vergleichbar mit dem Anteil der Patienten, die initial bereits ein fortgeschrittenes Fibrotestadium aufweisen (2).

Minderung der Lebensqualität: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, subklinische kognitive Störungen und psychomotorische Veränderungen betreffen bis zu 35 bis 68% der Patienten mit CHC. Nicht- Therapie-assoziierte depressive Symptome können bei 2 bis 30% der Patienten dokumentiert werden (2).

Extrahepatische Manifestationen: Etwa 40 bis 74% aller Patienten haben darüber hinaus mindestens einmal eine extrahepatische Manifestation der CHC, vermutlich ausgelöst durch immunologische Prozesse (4). Die extrahepatischen Manifestationen können ganz unterschiedliche Erkrankungsformen betreffen: endokrine (z. B. autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus), rheumatische (z. B. rheumatoide Gelenkbeschwerden, Sicca-Syndrom), hämatologische (z. B. lymphoproliferative Erkrankungen, Thrombozytopenie, Anämie), dermatologische (z. B. Porphyria cutanea tarda, Pruritus) oder andere (z. B. Einschränkungen der Leistungsfähigkeit, Kardiomyopathie,

Schilddrüsen- oder Pankreaskarzinom) (2). Schwerpunktmäßig sind Gelenke, Muskeln und die Haut betroffen (4).

### **Klassifikationsschemata, Einteilung nach Stadien**

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

Für die Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading) und des Fibrorestadiums (Staging) nach einer Leberbiopsie existieren verschiedene Scoring-Systeme (21). Gemäß den Empfehlungen der pathologischen Konsensuskonferenz sollten einheitliche Fibrose-Klassifikationssysteme und Grading-Scores angewendet werden (10). Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. (22), Batts und Ludwig (23), Ishak et al. (24) sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR- Score) (25). Die am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR Score und der Ishak Score.

### **Therapieziel**

Das Ziel der Therapie der CHC ist die Virus-Elimination und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion (2). Daten einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie mit nahezu 29.000 Patienten zeigen eine Reduktion der hepatischen Morbidität und Mortalität bei Patienten, bei denen das Virus nicht mehr nachweisbar war (26). Diese Daten bestätigen die Erkenntnisse einer anderen großen Kohortenstudie wonach die Mortalitätsraten aufgrund hepatischer und extrahepatischer Erkrankungen bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA signifikant höher waren als bei Patienten mit nicht-nachweisbarer HCV-RNA (27). Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch *Sustained Virologic Response* (dauerhaftes virologisches Ansprechen, SVR), kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden (2). Ein HCC ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Überlebenskurven für 520 Patienten aus Kanada und Europa mit CHC und fortgeschrittener hepatischer Fibrose zeigen, dass die Mortalitätsraten bei Patienten, die ein SVR erreichten, im Langzeitverlauf wesentlich niedriger waren als bei Patienten, die kein SVR erreichten (28). Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis (29).

### **Aktionsplan für eine nationale Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland**

Die Deutsche Leberstiftung hat gemeinsam mit dem „Aktionsbündnis Hepatitis und Drogengebrauch“ sowie der Deutschen Leberhilfe e.V. einen Aktionsplan für eine nationale Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland erarbeitet. Der im Juli 2013 vorgestellte Aktionsplan zeigt die notwendigen Schritte zur Vorbeugung, Diagnostik und Verbesserung der Patientenversorgung im Bereich der Virushepatitis auf (30). Ziel ist es, neue Infektionen mit einem Hepatitisvirus zu vermeiden und möglichst viele Menschen mit bestehender akuter und chronischer Virushepatitis zu erkennen und zu behandeln, um Krankheitsfolgen zu

vermeiden. Darüber hinaus gilt es, den Abbau der Stigmatisierung von Menschen mit Virushepatitiden zu intensivieren.

Die beteiligten Institutionen sind die Deutsche Leberhilfe e.V. und das Aktionsbündnis „Hepatitis und Drogengebrauch“ (mit der Deutschen AIDS-Hilfe e.V., Akzept e.V, dem JES-Bundesverband, dem Bundesverband der Eltern und Angehörigen für akzeptierende Drogenarbeit und der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin) sowie die Deutsche Leberstiftung.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen decken sich mit internationalen Empfehlungen, wie den im April 2014 publizierten WHO-Leitlinien zum Screening, zur Versorgung und Behandlung der Hepatitis C (31).

### **Charakterisierung der Patientengruppen, die für die Behandlung mit der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir gemäß der Zulassung in Frage kommen (Zielpopulation)**

Zielpopulation für die Behandlung mit Ledipasvir und Sofosbuvir sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Aufgrund der Wirkung der Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir wird die Behandlung der folgenden Patienten über 18 Jahre mit CHC-Infektion ermöglicht:

1. Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 ohne Zirrhose\***
2. Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 mit kompensierter Zirrhose\***
3. Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 1 oder 4 mit dekomensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation\***
4. Patienten mit CHC-Infektion vom **Genotyp 3 mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung\***

\*Einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion

#### **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.*

Das Ziel der Therapie der CHC (2) ist die Elimination des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR (sustained virologic response), können die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben werden (2). Ein HCC ist die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation. Die Elimination des HCV, nachgewiesen durch SVR, ist demnach gleichzusetzen mit der Heilung der Hepatitis (29). Die Bedeutung dieses patientenrelevanten Endpunktes ist sowohl für Patienten als auch Experten der wichtigste Parameter gefolgt von der Applikationshäufigkeit (Patienten) bzw. Therapiedauer (Experten) (32).

Bei den bisher verfügbaren Interferon-basierten HCV-Therapien ist der HCV-Genotyp ein wichtiger Prognosefaktor, weil gesichert ist, dass der HCV-Genotyp-1 schlechter auf eine antivirale Therapie anspricht als HCV-Genotyp-2 und -3 (7). In der deutschen Bevölkerung ist der HCV-Genotyp-1 am häufigsten, gefolgt von Genotyp 3 (33).

Der hohe therapeutische Bedarf für die medikamentöse Behandlung der CHC wird durch die heute zugelassenen Interferon-haltigen Therapieoptionen für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion noch nicht gedeckt. Das gilt insbesondere für

- **Patienten, die für eine Interferon-haltige Therapie nicht geeignet sind:** Nahezu 50 % der Patienten sind aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht für eine Interferon-haltige Therapie geeignet (34). Darüber hinaus lehnen viele Patienten eine Behandlung mit Peginterferon ab. Gründe hierfür sind die Dauer der Behandlung (24-48 Wochen) im Zusammenhang mit den Toxizitäts- und Verträglichkeitsproblemen einer Interferon-haltigen Therapie, insbesondere bei Interferon-haltigen Triple-Therapieregimen mit neueren Protease-Inhibitoren (PI).
- **Patienten, bei denen Ribavirin-assoziierte Nebenwirkungen das Therapiemanagement erschweren:** Die aktuell zugelassene Generation innovativer HCV-Therapien beinhaltet – trotz der bereits für einen Teil der Patienten verfügbaren Option einer Interferon-freien Behandlung – oftmals noch Ribavirin als integralen Bestandteil der Therapieregime, sodass folglich auch die mit Ribavirin assoziierten Nebenwirkungen und deren Management berücksichtigt werden müssen.
- **Erfolglos vorbehandelte Patienten (Therapieversager):** Für Patienten mit Therapieversagen auf eine vorangegangene Therapie besteht ein dringender Bedarf für effektivere und sichere Therapien (möglichst Interferon- und Ribavirin-frei): Patienten mit Genotyp-1-Infektion, bei denen eine Triple-Therapie mit einem Protease-Inhibitor der ersten Generation [Boceprevir (BOC) oder Telaprevir (TVR)] versagt hat, haben derzeit nur limitierte Behandlungsoptionen. Die Re-Therapie mit einem PI der zweiten Generation (Triple-Therapie mit Simeprevir) ist primär nicht zu empfehlen, da zwischen allen NS3-Proteaseinhibitoren Kreuzresistenzen vorliegen (35).
- **Patienten mit Zirrhose:** Bei therapie-naiven und therapieerfahrenen Patienten ist Zirrhose ein wichtiger Prognosefaktor, der den Therapieerfolg beeinflusst. Bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose sind die SVR-Raten nach einer dualen Therapie mit (PEG/RBV) bei Zirrhotikern niedriger als bei Patienten ohne Zirrhose (36). Die Triple-Therapie mit Protease-Inhibitoren der ersten Generation, Boceprevir und Telaprevir, führte im Vergleich zu der dualen Therapie zwar zu einer Erhöhung der SVR Raten bei Zirrhotikern um 14% (BOC) bzw. 10-30% (TVR), Real-Life-Daten zeigen aber eine im Vergleich zu den klinischen Studien erhöhte Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen, die eine engmaschige Monitorierung dieser Patienten erfordern (36).

Zusammenfassend besteht Bedarf für eine weitere Verbesserung aktuell verfügbarer Therapieoptionen. Im Fokus stehen vereinfachte Interferon- und Ribavirin-freie Therapieregime mit kürzerer Behandlungsdauer, höheren SVR-Raten und besseren Sicherheits-/Verträglichkeitsprofilen. Die engmaschige Monitorierung der Patienten auf Interferon-, Ribavirin- oder Protease-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkungen, Arzneimittelresistenzen und Wechselwirkungen wird zukünftig entfallen. Dies bedeutet einen

signifikanten Fortschritt in der HCV-Behandlung und ist von großem Interesse für die öffentliche Gesundheit.

## **Die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir (LDV/SOF)**

### ***HCV-Genotyp 1***

Das umfangreiche Entwicklungsprogramm der Interferon-freien Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir bietet erstmals belastbare Daten zu den optimalen Therapieregimen und der Dauer der Behandlung aus Phase-III-Studien, weil die optimalen Therapieregime und die Dauer der Behandlung bei den bis jetzt zugelassenen Interferon-freien Therapieoptionen für den HCV-Genotyp-1 noch nicht im Rahmen von Phase-III-Studien untersucht wurden (37).

**Hohe Wirksamkeit bei kurzer Behandlungsdauer:** Mit dem Interferon- und Ribavirin-freien FDC LDV/SOF wurden mit einem 8-wöchigen Therapieregime bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose SVR-Raten von 94 % erzielt. Bei allen anderen Patienten (einschließlich therapieerfahrene Patienten und Patienten mit Zirrhose) wurden mit 12 bis 24-wöchigen Regimen SVR Raten von 86 % - 100% erzielt. Diese hohen Ansprechraten werden mit einer einmal täglichen Einnahme erreicht. HIV-Koinfizierte Patienten sind nicht mehr als Sonderpopulation zu betrachten, weil sie genauso gut auf die Therapie ansprechen wie HCV-monoinfizierte Patienten.

**Sehr gute Verträglichkeit und Verzicht auf Ribavirin:** Die Behandlung mit der FDC LDV/SOF erwies sich in den Phase-III-Studien im Allgemeinen als gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in klinischen Studien beobachtet wurden, waren Erschöpfung und Kopfschmerzen. Es gab keine behandlungsbezogenen Todesfälle und nur wenige dauerhafte Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Insgesamt bewirkte der Verzicht auf Ribavirin eine signifikante Reduktion der Inzidenz unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus hatten die Ribavirin-frei behandelten Patienten im Unterschied zu denen in den Ribavirin-haltigen Behandlungssarmen keine Beeinträchtigung der Lebensqualität während der Behandlung. Nur für eine Patientenpopulation, Patienten mit dekompensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation, sind gemäß Fachinformation Ledipasvir und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin empfohlen.

**Dramatische Vereinfachung der Therapie:** Das Therapiemanagement wird durch die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir wesentlich vereinfacht: Durch die einmal tägliche Einnahme von nur einer Tablette wird die Behandlung der CHC einfacher handhabbar und die Compliance verbessert. Im Gegensatz zu den Protease-Inhibitoren sind keine speziellen Einnahmehinweise [z. B. zusammen mit fettreichen Mahlzeiten (BOC, TVR) bzw. mit Nahrung (SIM)] zu beachten. Da während der Behandlung mit der FDC LDV/SOF mehr als 99% der Patienten zu Woche 4 auf die Therapie ansprachen (on-treatment-response) und nur weniger als 1% der Patienten keine on-treatment-response hatten, ist bei Therapie mit der FDC LDV/SOF weder eine Stopregel noch ein Response-gesteuerter Therapiealgorithmus erforderlich (38).

**Erstmals besteht eine Zulassung für GT 1/4-Patienten mit dekompenzierter Zirrhose bzw. vor und nach einer Lebertransplantation** (in Kombination mit Ribavirin, Therapiedauer 24 Wochen): Bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose (Child Pugh B und C) ist keine zugelassene Therapieoption verfügbar. In dieser besonderen schwierig zu behandelnden Patientenpopulation werden mit einer FDC Therapie SVR Raten von 90% erreicht.

### ***HCV-Genotyp 3***

Die Datenlage für HCV-Genotyp 3 basiert auf einer offenen Phase-II-Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit der FDC LDV/SOF ± Ribavirin bei 51 therapienaiven Patienten (mit und ohne Zirrhose) mit HCV-Genotyp-3-Infektion untersucht wurde (SVR 100%). Die FDC LDV/SOF bietet für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion eine weitere hoch wirksame Interferon-freie Therapieoption. Gemäß Fachinformation sind Ledipasvir und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zugelassen für GT-3-Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.

### **Fazit:**

- Die Interferon- und Ribavirin-freie Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir zeigt hohe Heilungsraten bei niedrigen Nebenwirkungsraten und stellt mit einer Behandlungsdauer von 8-24 Wochen eine dramatische Verbesserung existierender Therapien für HCV-Patienten mit Genotyp-1-Infektion dar.
- Für HCV-Patienten mit Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung, bei denen Ledipasvir und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin empfohlen wird, besteht mit einer Interferon-freien Behandlung eine weitere hoch wirksame Interferon-freie Therapieoption.

### **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.*

*Prävalenz der Hepatitis C*

In Deutschland beträgt die Prävalenz der Hepatitis C in der Allgemeinbevölkerung verschiedenen Untersuchungen zufolge 0,3 bis 0,6% (39). Die Datenbasis und Limitationen dieser Studien sind in Tabelle 3-1 aufgeführt.

Die tatsächliche Prävalenz ist vermutlich höher, weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für Hepatitis C in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind. Darauf weist auch das RKI hin (9). In den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI (40, 41) wurden Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Risikogruppen wie i.v.-Drogenkonsumenten nicht ausreichend erfasst. Abweichende Ergebnisse zur HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung stammen aus Studien bei spezifischen Risiko- oder Patientengruppen (s. Tabelle 3-1).

Bei Patienten in Notfallambulanzen wurden Prävalenzraten von 2,6% (42), bei i.v. Drogenkonsumenten zwischen 52% und 80% (43) berichtet.

Für die Berechnung der tatsächlichen Prävalenzrate wird der Mittelwert aus den drei Publikationen von Palitzsch et al. 1999, Thierfelder et al. 1999 und Poethko-Müller et al. 2013 gebildet, der 0,45% beträgt (39-41). Um eine mögliche Unterschätzung zu adressieren, wird für dieses Dossier aufgerundet und von einer tatsächlichen Prävalenzrate von 0,5% ausgegangen.

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

Eine Prävalenzrate von 0,5 % für Deutschland wird auch in einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit (Bruggmann et al. 2014) zur historischen Epidemiologie des Hepatitis C Virus in selektierten europäischen Ländern angenommen (44).

Tabelle 3-1: Angaben zur Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland

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

#### *Prävalenz von Genotypen (Genotypverteilung):*

Daten zur Prävalenz der einzelnen Genotypen (GT) in Deutschland sind in Tabelle 3-2 dargestellt. Die Studie von Hüppe et al. (33) wird wegen des großen Stichprobenumfangs (n=10.326) als repräsentativ angesehen und daher für die weiteren Berechnungen in diesem Dossier herangezogen. Die Daten stammen aus einer Online-Datenbank, in der Patientendaten

von 352 hepatologischen Schwerpunktpraxen sowie Klinikambulanzen mit repräsentativer Verteilung in Deutschland erfasst werden.

Demnach ist die Genotypverteilung in Deutschland wie folgt: GT 1: 61,7%; GT 3: 28,0%; GT 2: 6,9%; GT 4: 3,2%; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% (33).

Neuere Daten aus einer Erhebung zur Genotypverteilung, die zwischen 2008 und 2009 durchgeführt wurde, bestätigen die Daten von Hüppe et al. (33). Die Erhebung basiert jedoch nur auf 465 Patienten (42).

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-2 dargestellten Daten ist GT 1 in Deutschland am häufigsten (62% - 82%), gefolgt von GT 3 (7% - 28%), GT 2 (3% - 7%), GT 4 (3% - 5%) sowie GT 5 und GT 6 (<5%) (6, 33, 39, 42, 45, 46).

Tabelle 3-2: Angaben zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz der Genotypen	Datenbasis/ Population
Palitzsch et al. 1999 (39)	GT 1: 82,1% GT 2: 3,6% GT 3: 7,1% GT 4: 3,6% GT 5/6: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>18-70 Jährige in 5 Bundesländern (n=28)</li> <li>Untersuchungszeitraum 1993-96</li> </ul>
Berg et al. 1997 (45)	GT 1: 70% GT 1a: 20%; GT 1b: 80% GT 2: 4% GT 3: 26%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=397)</li> <li>Untersuchungszeitraum: keine Angabe</li> </ul>
Ross et al. 2000 (6)	GT 1: 80,5% GT 1a: 45%; GT 1b: 55% GT 2: 4,8% GT 3: 13,4% GT 4/5: 1,3%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 1994-97</li> </ul>
Schröter et al. 2002 (46)	GT 1: 78% GT 2: 3% GT 3: 15,5% GT 4: 3,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>stationär und ambulante behandelte HCV-Patienten (n=747)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2000-01</li> </ul>
Hüppe et al. 2008 (33)	GT 1: 61,7% GT 2: 6,9% GT 3: 28,0% GT 4: 3,2% GT 5: 0,1% GT 6: 0,1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>unbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=10.326)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2003-2006</li> </ul>
Vermehren et al. 2012 (42)	GT 1: 65,6% GT 2: 5,3% GT 3: 19,1% GT 4: 5,3% Andere: 4,7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten in Notfallambulanzen (n=465)</li> <li>Untersuchungszeitraum: 2008-2009</li> </ul>

### Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inziden

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

Für das Jahr 2013 wurden insgesamt 5.156 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 6,3 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (9). Dieser Wert wird für die weiteren Berechnungen im vorliegenden Dossier zugrunde gelegt.

Männer sind mit einer Inzidenz von 8,1/100.000 Einwohnern fast doppelt so häufig betroffen wie Frauen (4,5/100.000 Einwohner). Darüber hinaus gibt es altersabhängige und regionale Unterschiede bei den Erstdiagnosen: Die höchste Rate an Erstdiagnosen ist bei Männern in der Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen (21,7/100.000), während die Altersgipfel bei Frauen bei den 25 bis 29-Jährigen (7,4/100.000), 30 bis 39-Jährigen (6,8/100.000) sowie bei den 50- bis 59-Jährigen (6,3/100.000) liegen (9). Die aus den einzelnen Bundesländern gemeldeten Erstdiagnosen liegen in einem Bereich von 2,7/100.000 Einwohner in Brandenburg bis 14,8/100.000 in Berlin (9).

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

Die aktuelle für das Dossier angenommene HCV-Prävalenz von 0,5% ist etwas höher als die Prävalenzrate von 0,4% im Bundesgesundheitsurvey 1998 (41). Ob innerhalb der nächsten 5 Jahre wesentliche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz zu erwarten sind, lässt sich zahlenmäßig nicht konkret abschätzen. Es gibt sowohl Gründe für eine mögliche Abnahme als auch für eine mögliche Zunahme der Prävalenz.

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

Gründe für eine mögliche Zunahme der Prävalenz: *Risikopopulationen* wie Konsumenten intravenöser Drogen oder Haftinsassen werden durch bevölkerungsbezogene Untersuchungen nur unzureichend erfasst, weshalb anzunehmen ist, dass die Anti-HCV-Prävalenz zurzeit unterschätzt ist (9). *Migrationsbewegungen*, d.h. Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz, lassen eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten (47). Eine zahlenmäßige Einschätzung, welche Auswirkungen diese Migrationsbewegungen in den nächsten 5 Jahren auf die HCV-Prävalenz in Deutschland haben werden, ist derzeit nicht möglich (48, 49). Zurzeit wird der Migrantanteil unter den HCV-Erkrankten in Deutschland auf ca. ein Drittel geschätzt (33, 50).

Die Inzidenz übermittelter Hepatitis-C-Erstdiagnosen ist nach einem abnehmenden Trend in den Jahren 2004 bis 2012 (Tabelle 3-3, Abbildung 3-1) derzeit relativ stabil mit einem

leichten Anstieg im Jahr 2013. Dieser Anstieg ist nach Einschätzung des Robert-Koch-Instituts möglicherweise auf eine Zunahme der diagnostischen Testung seit Zulassung neuer antiviraler Medikamente gegen Hepatitis C zurückzuführen und muss weiter beobachtet werden (9).

Es wird angenommen, dass - wie in den Vorjahren bereits zu erkennen ist - die Inzidenz mit jedem Jahr weniger stark abfällt. Ausgehend von dem Rückgang der Inzidenz der Erstdiagnosen um 0,1 pro 100.000 Einwohner von 2011 auf 2012 wurde angenommen, dass der zu erwartende Rückgang sich in den Folgejahren bis 2018 jeweils halbiert. Gleichwohl kann diese Annahme nur eine grobe Schätzung sein, die sich aus der Entwicklung in der Vergangenheit ableitet und aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

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

Ein wichtiger Einflussfaktor für das Szenario einer abnehmenden Inzidenz der Erstdiagnosen werden die neuen Falldefinitionen sein, die am 1. Januar 2015 in Kraft treten. Im Rahmen der Änderung der bestehenden deutschen Falldefinitionen und der Anpassung an die europäischen Definitionen wird zukünftig der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Ag) das Kriterium zur Erfüllung der Referenzdefinition sein. Nach Einschätzung des Robert-Koch-Instituts ist in den kommenden Jahren dadurch mit einer Reduzierung der jährlich gemeldeten und publizierten Fälle zu rechnen (9).

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

<b>Jahr</b>	<b>Erstdiagnosen/100.000 Einwohner</b>	<b>Anzahl der Erstdiagnosen</b>
2004	11	9.039
2005	10,1	8.304
2006	9,1	7.508
2007	8,4	6.880
2008	7,6	6.245
2009	6,7	5.488
2010	6,5	5.302
2011	6,2	5.059
2012	6,1	5004
2013	6,3	5.156
2014	6,0	4.952
2015	6,0	4.942
2016	6,0	4.937
2017	6,0	4.934
2018	6,0	4.933
2019	6,0	4.933

Quelle: 2003 bis 2012: <http://www3.rki.de/SurvStat> (Stand 4. Dezember 2013) (9); ab 2013 Annahmen abgeleitet aus der bisherigen Entwicklung

\* Die für 2001 bis 2003 ebenfalls verfügbaren Zahlen werden nicht dargestellt, weil seit Januar 2004 eine erweiterte Referenzdefinition gilt, die vermutlich Ursache des 2004 beobachteten deutlichen Anstiegs der gemeldeten Erstdiagnosen im Jahr 2004 ist (43).

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

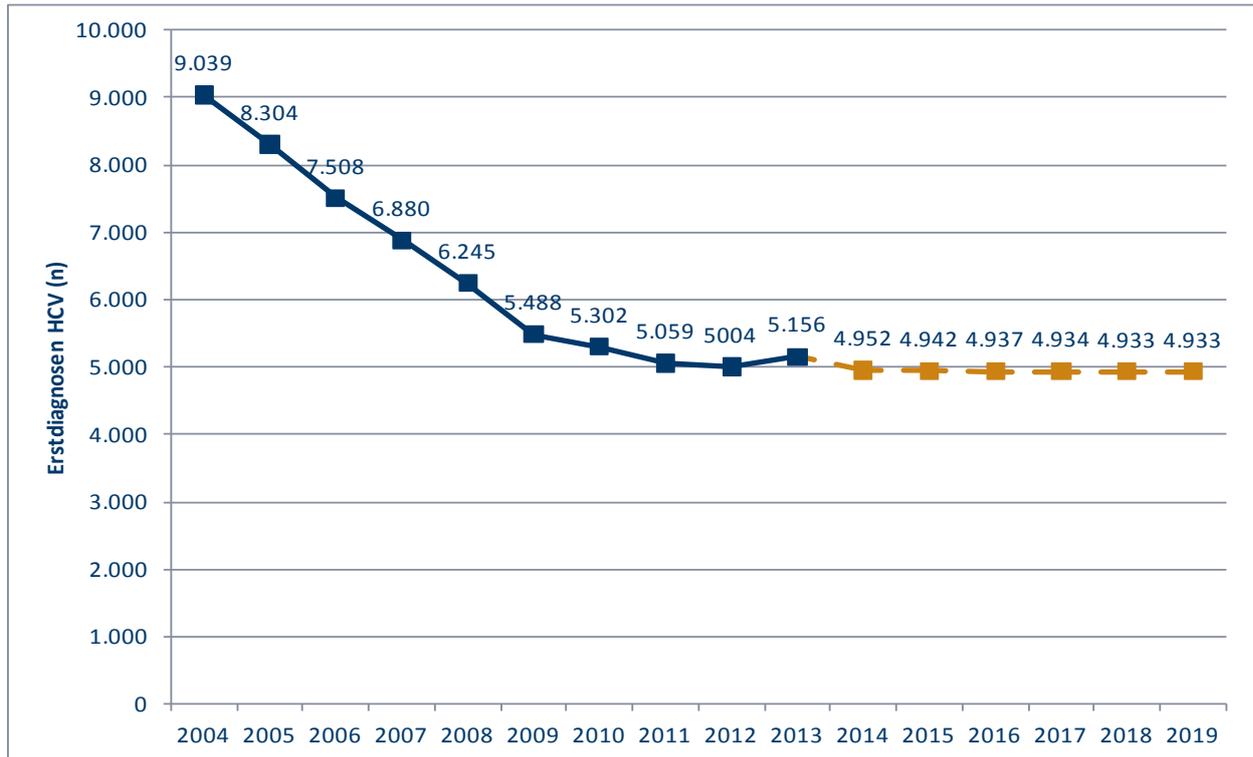


Abbildung 3-1: Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2003 bis 2019

Quelle: 2004 bis 2012: Robert Koch Institut. Übermittelte Hepatitis C-Fälle nach Meldekategorie und Meldejahr, Deutschland, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013, Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand: 04.12.2013. [cited 2013 Dec 04]; Available from: <http://www3.rki.de/SurvStat/> (9); 2014 bis 2019 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung

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

Schröter et al. (46) gehen davon aus, dass insbesondere die *bei jüngeren Altersgruppen* verbreiteten *Genotypen GT 1a, 3 und 4* aufgrund veränderter Risikofaktoren für HCV-Infektionen *zunehmen* werden (6, 46). Als größte Risikofaktoren für eine HCV-Infektion gelten heute intravenöser Drogenkonsum, risikoreiches Sexualverhalten sowie die Hämodialyse (9, 46). Insbesondere die ersten beiden Faktoren betreffen überwiegend jüngere Patienten. Aktuelle Daten zur Altersverteilung der meldepflichtigen Erstdiagnosen bestätigen, dass die höchste Inzidenz der Erstdiagnosen bei den unter 40-Jährigen vorliegt (9).

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

während der Anteil der Patienten mit GT 1 abnahm (63,2% → 60,8%) (33). Inwieweit diese Daten auf eine zukünftige Entwicklung projiziert werden können, ist unklar.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: 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>
Ledipasvir und Sofosbuvir	337.750 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)*  Bereich: 202.560 – 405.300 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)**	293.725 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)*  Bereich: 176.235 – 352.470 (inklusive nicht diagnostizierte Patienten)**
<p>* Bei Annahme einer Prävalenz von 0,5 % (wie unter 3.2.3 ausgeführt), die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC, incl. Infektionen durch Genotyp 2, 5 und 6. Die Anzahl der Patienten mit Infektionen durch Genotyp 1, 3 und 4 (zugelassene Anwendung) beträgt in der GKV 272.870.</p> <p>**Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,3 bis 0,6% (siehe 3.2.3)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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.*

Die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir ist für erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C indiziert. Daher beschränkt sich die zu berücksichtigende Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Spalte 2 der Tabelle) sowie die Anzahl der Patienten in der GKV-Population (Spalte 3 der Tabelle) auf Personen  $\geq 18$  Jahre.

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

Die Vorgehensweise ist wie folgt:

- Stufe 1: Die Bestimmung der Größe der Bezugspopulation (für Spalte 2 der Tabelle ist dies die Gruppe der erwachsenen Personen in der Gesamtbevölkerung; für Spalte 3 der Tabelle ist dies die Gruppe der in der GKV versicherten erwachsenen Personen).
- Stufe 2: Anwendung der aus der Gesamtbevölkerung bekannten Prävalenzrate auf die Zielpopulation und die Anzahl der versicherten Personen in der GKV-Bevölkerung, um die Zahl der Hepatitis-C-Erkrankten in der jeweiligen Zielpopulation (Spalte 2 bzw. Spalte 3 der Tabelle) zu bestimmen.

### **Bestimmung der Bezugspopulation in der Gesamtpopulation (Spalte 2 der Tabelle)**

Stufe 1: Nach Angaben des Zensus 2011 stellen die unter 18-Jährigen 16,4 % der Bevölkerung in Deutschland (51). Zieht man diesen Anteil von der Gesamtbevölkerung (80,8 Millionen Personen am 31.12.2013) ab, umfasst die Gruppe der Erwachsenen 67,55 Millionen Personen.

Stufe 2: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,5 % ergibt sich eine Anzahl von 337.750 erwachsener Patienten mit Hepatitis C (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten); Legt man eine Prävalenzrate von 0,3 % - 0,6 % zugrunde, beträgt der Bereich 202.560 – 405.300 Personen erwachsener Patienten mit Hepatitis C (einschließlich nicht diagnostizierter Patienten) (52).

### **Bestimmung der Bezugspopulation bei den GKV-Versicherten (Spalte 3 der Tabelle)**

Stufe 1: Im Jahr 2013 waren insgesamt 69.704.000 Personen in der GKV versichert (53). Um die Anzahl der Personen im Alter von  $\geq 18$  Jahren zu berechnen, ist die Altersgruppe der GKV-Versicherten unter 15 Jahre (8.830.903 Personen) (54) sowie ein Anteil von 60 % aus der Altersgruppe der 15- bis unter 20-Jährigen der Versicherten (= 2.128.073 Personen) von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten abzuziehen (54).

Insgesamt umfasst die für die weitere Berechnung relevante GKV-Population somit 58.745.024 Versicherte  $\geq 18$  Jahre.

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

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

Multipliziert man diesen Wert mit der Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre, beträgt die Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre mit Hepatitis C 293.725.

Unter Berücksichtigung einer Bereiches für die Prävalenzrate von 0,3 – 0,6 % (s. 3.2.3) beträgt die Anzahl der GKV-Versicherten  $\geq 18$  Jahre mit Hepatitis C 176.235 – 352.470.

Die Differenzierung der Subpopulationen ist in Abschnitt 3.2.5 dargestellt.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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
<b>Ledipasvir und Sofosbuvir</b>	<b>Patienten mit Chronischer Hepatitis C</b>		<b>272.870</b>
<b>Ledipasvir und Sofosbuvir</b>	<b>Patienten mit Genotyp 1</b>	Erheblich	<b>181.228</b>
LDV/SOF	Therapienaive GT 1	Erheblich	120.570
LDV/SOF	Therapieerfahrene GT1	Erheblich	51.673
LDV/SOF	HIV-Ko-Infizierte GT1	Erheblich	8.518
LDV/SOF/RBV	Patienten mit GT1 mit dekompensierter Zirrhose	Erheblich	466
<b>Ledipasvir und Sofosbuvir</b>	<b>Patienten mit Genotyp 4</b>		<b>9.399</b>
LDV/SOF	Patienten mit GT 4 einschließlich Patienten mit kompensierter Zirrhose	Keine Daten	9.375
LDV/SOF/RBV	Patienten mit GT4 mit dekompensierter Zirrhose	Erheblich	24
<b>Ledipasvir und Sofosbuvir und Ribavirin</b>	<b>Patienten mit Genotyp 3</b>		<b>82.243</b>
	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	Nicht quantifizierbar	<b>3.780</b>
	Therapieerfahrene GT 3	Keine Daten	<b>24.673</b>

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

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

Die Differenzierung der Subpopulationen basiert auf folgendem Ansatz:

1. Für die Verteilung der einzelnen Genotypen innerhalb der Population mit chronischer Hepatitis C wird die repräsentative Publikation von Hüppe et al. (33) herangezogen. Demnach ist die Genotypenverteilung in Deutschland wie folgt: **GT 1: 61,7%**; **GT 3: 28,0%**; GT 2: 6,9%; **GT 4: 3,2%**; GT 5 und GT 6: jeweils 0,1% (33).
2. Für dieses Dossier legen wir einen **Anteil von therapienaiven zu vorbehandelten Patienten von 70% zu 30%** zu Grunde.

## **Herleitung des Anteils der therapienaiven und vorbehandelten Patienten**

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

### Datenlage zu den therapienaiven Patienten:

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der therapienaiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Wie oben bereits ausgeführt, lag in der Studie von Niederau et al. (50) der Anteil der Patienten ohne Therapie insgesamt bei 54,7%, für Patienten mit Infektionen durch GT 1, 4, 5, 6 bei 58,7% und für Patienten mit GT 2, 3 bei 47,3%.

### Datenlage zu den vorbehandelten Patienten:

Die Studie von Massoumy et al. (34) beziffert den Anteil vorbehandelter Patienten auf 60%, der sich jedoch nur auf Patienten mit Infektionen durch den GT 1 bezieht.

In der Studie von Vermehren et al. (42) wurde bei einem Patientenkollektiv, das in Notfallambulanzen in Berlin und Frankfurt behandelt wurde, nur für 17,1% der Patienten mit bestehender chronischer Hepatitis C eine vorherige Therapie ermittelt (es werden nur die Angaben bezogen auf die Patienten in Berlin berücksichtigt, da für Patienten in Frankfurt entsprechende Daten nicht vorlagen).

Nach den Ergebnissen der Studien von Vermehren et al. (42), Niederau et al. (50) und Massoumy et al. (34) beträgt der Anteil vorbehandelter Patienten 17,1%, 45,3% (abgeleitet von 54,7% *naiv*) bzw. 60%.

Aufgrund der dargestellten Datenlage für den deutschen Versorgungskontext erscheint es wenig sinnvoll, für die Genotypen getrennte Schätzungen für den Anteil der vorbehandelten Patienten durchzuführen.

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

## **Herleitung des Anteils von Patienten mit Zirrhose bzw. dekompensierter Zirrhose**

Auf Basis verschiedener Literaturangaben können Aussagen zum Anteil der Patienten mit Zirrhose und dekompensierter Zirrhose getroffen werden:

Innerhalb von 20 Jahren entwickeln ca. 2 bis 35% der Patienten eine Zirrhose. Im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen

Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein repräsentativer Wert von 16% ermittelt (20). Aus den Angaben einer großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (33). Dieser Wert wird auch den Berechnungen im Rahmen dieses Dossiers zugrunde gelegt.

Jährlich entwickelt sich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose (55), die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 85% (55, 56).

### **Herleitung des Anteils von Patienten mit HIV-Koinfektionen**

Der Anteil HIV-ko-infizierter Patienten beträgt weltweit 6,6% (57). Für Deutschland werden niedrigere Zahlen berichtet. In der Publikation von Hüppe et al. (33), die hier als beste Grundlage für eine Schätzung herangezogen werden kann, wird der Anteil der Ko-Infizierten mit 4,7% angegeben.

Die Fixdosiskombination aus Ledipasvir und Sofosbuvir ist indiziert für Patienten mit HIV-Ko-Infektion (Genotyp 1 oder 4 und Genotyp 3). Es wird vereinfachend angenommen, dass sich die Verteilung der Anzahl HIV-ko-infizierter Patienten auf die jeweiligen Genotypen nicht von der Genotypenverteilung oder Art der Vorbehandlung in der allgemeinen CHC-Population unterscheiden.

### **Berechnung der Populationen, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird:**

#### **Genotyp 1**

##### Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit HIV-Ko-Infektion

Auf Basis eines Anteils von 4,7% Ko-Infektionen mit HIV (33) (= 13.805 Patienten) und auf Basis der Genotypenverteilung (61,7% mit GT1), ist die Anzahl (therapienaiver und therapieerfahrener) Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, 8.518.

##### Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion mit dekompensierter Zirrhose

Ausgehend davon, dass bei 6,6 % der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt, haben 11.961 Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion eine Zirrhose. Da sich jährlich bei 3,9% dieser Patienten eine dekompensierte Zirrhose (55) entwickelt, beträgt die Anzahl der Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit dekompensierter Zirrhose 466.

##### Therapienaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (61,7%) und unter Berücksichtigung des Anteils therapienaiver Patienten (70%, s.o.), ist die Anzahl therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, 120.570.

#### Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (61,7%) und unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter Patienten (30%, s.o.), ist die Anzahl vorbehandelter Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion, 51.673.

### **Genotyp 3**

#### Therapieernaive Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose

Auf Basis der Genotypenverteilung (28%) und unter Berücksichtigung des Anteils therapienaiver Patienten (70%, s.o.), ist die Anzahl therapienaiver Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion, 57.570. Aus den Angaben in der bereits erwähnten großen deutschen epidemiologischen Untersuchung lässt sich errechnen, dass bei ca. 6,6% der Patienten mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine Zirrhose vorliegt (33). Dies entspricht 3.780 Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion mit Zirrhose.

#### Therapieerfahrene Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion

Auf Basis der Genotypenverteilung (28%) und unter Berücksichtigung des Anteils vorbehandelter Patienten (30%, s.o.), ist die Anzahl therapieerfahrener Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion, 24.673.

### **Genotyp 4**

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

Auf Basis der Genotypenverteilung (3,2%) ist die Anzahl von Patienten mit einer HCV-Genotyp-4-Infektion, 9.399.

### **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.*

### *Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf*

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

### *Epidemiologie*

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

### **3.2.7 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. World Health Organization WHO. Hepatitis C. 2002.
2. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol. 2010;48(2):289-351. PubMed PMID: 20119896. Epub 2010/02/02. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. ger.
3. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. Science. 1989;244(4902):359-62. PubMed PMID: 2523562. Epub 1989/04/21. eng.
4. Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie. 3. Auflage. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
5. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 04 12 [cited 2012 Jan 30]. Available from: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf).

6. Ross RS, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol.* 2000 Feb;60(2):122-5. PubMed PMID: 10596009. Epub 1999/12/14. eng.
7. Robert Koch Institut. RKI-Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.html).
8. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8. PubMed PMID: 12407581.
9. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 31 14 [cited 2014 Okt 27]. Available from: [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).
10. Schrimacher P, Fleig WE, Dienes HP. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *2004;24:175-85.*
11. Daniel C. What is your METAVIR score? Using this histologic scoring system to understand your liver biopsy: about.com; 2009 [updated 2009 Apr 06; cited 2009 Mar 29]. Available from: <http://hepatitis.about.com/od/diagnosis/a/Metavir.htm?p=1>.
12. Wolf W. *Internistische Therapie* 2010/2011, 18. Auflage, Tabelle Child-Pugh-Score. In: Weihrauch, editor. 2010.
13. Mosley JW, Operskalski EA, Tobler LH, Andrews WW, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and Host Factors in Early Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2005;42(1):86-92. PubMed PMID: 15954090. Epub 2005/06/15. eng.
14. Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, et al. Risk Factors and Outcome among a Large Patient Cohort with Community-Acquired Acute Hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis.* 2006;43(9):1154-9. PubMed PMID: 17029134. Epub 2006/10/10. eng.
15. Schreier E, Radun D, Neuhauser H, Stark K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 15. Hepatitis C. Koch-Institut R, editor. Berlin Juni 2003.
16. Wiese M, Grungreiff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H, et al. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany--a 25-year multicenter study. *J Hepatol.* 2005 Oct;43(4):590-8. PubMed PMID: 16237783.
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50. PubMed PMID: 15508101. Epub 2004/10/28. eng.
18. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: A 17-year Cohort Study of 214 Patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10. PubMed PMID: 16729298. Epub 2006/05/27. eng.
19. Erhardt A, Zhu E, Blondin D, Kubitz R, Knoefel WT, Mödder U, et al. Zunahme und verbessertes Überleben des hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 1988-2007: Daten einer deutschen Universitätsklinik. *Z Gastroenterol.* 2011;49(6):720-7. PubMed PMID: 21638238. Epub 2011/06/04. Zunahme und verbessertes Überleben des hepatozellulären Karzinoms im Zeitraum von 1988 - 2007: Daten einer deutschen Universitätsklinik. ger.
20. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31. PubMed PMID: 18563841. Epub 2008/06/20. eng.

21. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71. PubMed PMID: 15057920. Epub 2004/04/02. eng.
22. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
23. Batts KP, Ludwig J. Chronic Hepatitis - An Update on Terminology and Reporting. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1995;19(12):1409-17.
24. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995 Jun;22(6):696-9. PubMed PMID: 7560864. Epub 1995/06/01. eng.
25. Bedossa P, Poynard T. An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
26. McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The Risk of Long-term Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C: Results From an Analysis of Data From a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2013 Nov 5. PubMed PMID: 24193887. Epub 2013/11/07. Eng.
27. Lee SS, Roberts SK, Berak H, Dusheiko GM, Harley HA, Gane EJ, et al. Safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin in a large multinational cohort of chronic hepatitis C patients. *Liver Int*. 2012 Sep;32(8):1270-7. PubMed PMID: 22621707.
28. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93. PubMed PMID: 23268517. Epub 2012/12/27. eng.
29. Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. 2012;12(1):1-7.
30. Deutsche Leberstiftung, Aktionsbündnis Hepatitis und Drogengebrauch, Deutschen Leberhilfe e.V. Aktionsplan für eine nationale Strategie gegen Virushepatitis in Deutschland 2013. Available from: [http://www.deutsche-leberstiftung.de/aktuelles/aktionsplan/aktionsplan\\_virushepatitis\\_final\\_web.pdf](http://www.deutsche-leberstiftung.de/aktuelles/aktionsplan/aktionsplan_virushepatitis_final_web.pdf).
31. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
32. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wahlbasierte Conjoint-Analyse – Pilotprojekt zur Identifikation, Gewichtung und Priorisierung multipler Attribute in der Indikation Hepatitis C, Arbeitspapier. IQWiG-Berichte – Nr. 227, GA10-03 2014 [cited 2014. Available from: [https://www.iqwig.de/download/GA10-03\\_Arbeitspapier\\_Version\\_1-1\\_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Arbeitspapier_Version_1-1_Conjoint-Analyse-Pilotprojekt.pdf).
33. Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. [Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units]. *Z Gastroenterol*. 2008 Jan;46(1):34-44. PubMed PMID: 18188814. Epub 2008/01/12. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland--Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. ger.
34. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. *PLoS One*. 2013;8(2):e55285. PubMed PMID: 23383319. Pubmed Central PMCID: 3562338.

35. Sarrazin C, Thomas Berg, Peter Buggisch, Matthias Dollinger, Holger Hinrichsen, Dietrich Hüppe, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C; Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP), Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V. 2014. Available from: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/021\\_D\\_Ges\\_fuer\\_Verdauungs-und\\_Stoffwechselkrankheiten/021-012a\\_Hepatitis-C-Addendum\\_20104-09.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_Hepatitis-C-Addendum_20104-09.pdf).
36. Bourlière M, Wendt A, Fontaine H, Hézode C, S. P, J.P. B. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2013 Feb;46-55. Epub 2013/02.
37. Gilead. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung für Sofosbuvir/Ledipasvir-Kombination. 2014.
38. Gilead. Fachinfo HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: Nov 2014 [cited 2014 Nov 06].
39. Palitzsch KD, Hottentrager B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Scholmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 1999 Nov;11(11):1215-20. PubMed PMID: 10563529.
40. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl.* 2013;56:707-15.
41. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Georg Thieme Verlag Stuttgart / Gesundheitswesen.* 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
42. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G, et al. High Prevalence of Anti-HCV Antibodies in Two Metropolitan Emergency Departments in Germany: A Prospective Screening Analysis of 28,809 Patients. *PLoS ONE.* 2012;7(7).
43. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 30 13 [cited 2014 Okt 27]. Available from: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30\\_13.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/30_13.pdf?__blob=publicationFile).
44. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014 May;21 Suppl 1:5-33. PubMed PMID: 24713004. Epub 2014/04/10. eng.
45. Berg T, Hopf U, Stark K, Baumgarten R, Lobeck H, Schreier E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in German patients with chronic hepatitis C: correlation with clinical and virological parameters. *J Hepatol.* 1997 Mar;26(3):484-91. PubMed PMID: 9075653.
46. Schroter M, Zollner B, Schafer P, Reimer A, Muller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *Journal of clinical microbiology.* 2002 May;40(5):1866-8. PubMed PMID: 11980980. Pubmed Central PMCID: 130918.

47. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol.* 2008 Jan;48(1):148-62. PubMed PMID: 18022726. Epub 2007/11/21. eng.
48. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies [cited 2010 Sep 14]. Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER\\_100914\\_Hep\\_B\\_C%20EU\\_neighbourhood.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER_100914_Hep_B_C%20EU_neighbourhood.pdf).
49. Organisation for Economic Co-operation and Development. Country notes: recent changes in migrations movements and policies 2013.
50. Niederau C, Huppe D, Zehnter E, Moller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol.* 2012;18(12):1339-47. PubMed PMID: 22493547. Pubmed Central PMCID: 3319960. Epub 2012/04/12. eng.
51. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Zensus 2011 - Bevölkerung nach Geschlecht, Alter, Staatsangehörigkeit, Familienstand und Religionszugehörigkeit 2014. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Zensus/ZensusBuLa5121101119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Zensus/ZensusBuLa5121101119004.pdf?__blob=publicationFile).
52. Statistisches Bundesamt. Startseite. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Kennzahlen und Faustformeln 2014. Available from: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2013Bund\\_Juli\\_2013.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf).
54. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2014. Available from: <https://www.gbe-bund.de/>.
55. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997 Feb;112(2):463-72. PubMed PMID: 9024300.
56. Siebert U, Sroczynski G, German Hepatitis CMG, C HTAEPoH. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *German medical science : GMS e-journal.* 2003;1:Doc07. PubMed PMID: 19675705. Pubmed Central PMCID: 2703229.
57. Soriano V, Barreiro P, Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2006 May;57(5):815-8. PubMed PMID: 16556638.

### 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.

Die Darstellung der Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung gestaltet sich sehr komplex. Dies liegt daran, dass abhängig von HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, und Zirrhose-Status jeweils unterschiedliche Ledipasvir/Sofosbuvir-basierte Regime und Vergleichstherapien berücksichtigt werden müssen, so dass sich allein dadurch eine Vielzahl von Kombinationen (Ledipasvir/Sofosbuvir-basierte Therapie vs. Vergleichstherapie) ergibt. Zudem sind die Kosten jeweils für die Zielpopulation und die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auszuweisen, wodurch weitere Patientenpopulationen (bzw. Teilpopulation) getrennt darzustellen sind. Daher soll zu Beginn des Abschnitts zu den Kosten der Therapie zunächst ein Überblick der zu berücksichtigenden Konstellationen gegeben werden (Tabelle 3-6). Für manche Patientengruppen bestehen sowohl im Hinblick auf die FDC LDV/SOF-basierte Therapie als auch die Vergleichstherapie mehrere Optionen. In diesen Fällen wurden Annahmen für den Anteil der Zielpopulation getroffen, die mit den möglichen Therapiealternativen behandelt werden.

Tabelle 3-6: Übersicht zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, der Patienten mit therapeutisch relevantem Zusatznutzen, der FDC LDV/SOF-basierten Regime und Vergleichstherapien entsprechend der relevanten Patientencharakteristika

Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der der Patienten in der GKV	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN ohne Zirrhose	50.278	LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN ohne Zirrhose	50.277	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN ohne Zirrhose	6.029	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN ohne Zirrhose	6.029	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN mit Zirrhose	7.321	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	ja
Therapie-naive GT 1	120.570	GT1 TN mit Zirrhose	637	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE ohne Zirrhose	13.435	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE ohne Zirrhose	10.335	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE ohne Zirrhose	18.602	LDV/SOF 12W	BOC32/PEG/RBV 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE ohne Zirrhose	5.167	LDV/SOF 12W	BOC44/PEG/RBV 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE mit Zirrhose	1.550	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE mit Zirrhose	517	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV RGT	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE mit Zirrhose	517	LDV/SOF 24W	BOC32/PEG/RBV 48W	ja
Therapie-erfahrene GT 1	51.673	GT 1 TE mit Zirrhose	1.550	LDV/SOF 24W	BOC44/PEG/RBV 48W	ja
HIV-Ko-Infizierte GT 1	8.518	GT 1 TN ohne Zirrhose mit HIV	2.981	LDV/SOF 8W	PEG/RBV1000 48W	ja
HIV-Ko-Infizierte GT 1	8.518	GT 1 TN ohne Zirrhose mit HIV	2.625	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	ja
HIV-Ko-Infizierte GT 1	8.518	GT 1 TN mit Zirrhose mit HIV	357	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	ja
HIV-Ko-Infizierte GT 1	8.518	GT 1 TE ohne Zirrhose mit HIV	2.402	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	ja

Bezeichnung der Zielpopulation	Anzahl der der Patienten in der GKV	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatznutzen
HIV-Ko-Infizierte GT 1	8.518	GT 1 TE mit Zirrhose mit HIV	153	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	ja
Patienten mit GT 1 mit dekompensierter Zirrhose	466	GT 1 mit dekompensierter Zirrhose	466	LDF/SOF + RBV	keine	ja
GT 4	9.399	GT 4 mit/ohne Zirrhose	8.435	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	nein
GT 4	9.399	GT 4 mit/ohne Zirrhose	940	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	nein
GT 4	24	GT 4 mit dekompensierter Zirrhose	24	LDF/SOF + RBV	keine	ja
Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	3.780	GT 3 TN mit Zirrhose	3.780	LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV800 24W	ja
Therapieerfahrene GT 3	24.673	GT 3 TE	24.673	LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV1000 48W	nein

1) Für die Berechnung der Anzahl von Patienten mit Zirrhose wurde jeweils von einem Anteil von 6,6% ausgegangen, für die Berechnung des Anteils therapieerfahrener Patienten von einem Anteil von 30% (siehe Abschnitt 3.2).

GT1 TN ohne Zirrhose: Es wurde angenommen, dass 90% der Patienten für 8 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.

GT1 TN mit Zirrhose: Es wurde angenommen, dass 90% der Patienten für 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.

GT1 TE: Für die Berechnung wurden folgende Annahmen getroffen: Rund 6% der Population werden als Zirrhose-Patienten und rund 2% als Patienten ohne Zirrhose über 24 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt. Die übrige Population wird über 12 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt, wobei für die Vergleichstherapie folgende Anteile (bezogen auf alle GT1 TE-Patienten) angenommen wurden: TEL/PEG/RBV 48W 26%, TEL/PEG/RBV RGT 20%, BOC32/PEG/RBV 48W 36%, BOC44/PEG/RBV 48W 10%.

GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV: Es wurde angenommen dass 30% der Patienten therapieerfahren sind und der Anteil der Patienten mit Zirrhose bei rund 6% liegt. Für die therapienaiven Patienten ohne Zirrhose wurde angenommen, dass rund 53% über 8 Wochen mit der FDC LDV/SOF behandelt werden.

GT 4: Es wurde angenommen, dass sich jährlich entwickelt sich bei 3,9% der Patienten mit Zirrhose eine dekompensierte Zirrhose entwickelt (siehe Abschnitt 3.2).

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV800: Ribavirin 800 mg; RBV1000: Ribavirin 1000 mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren; TEL: Telaprevir; TN: therapienaiv; W: Woche(n).

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	LDV/SOF: 56
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1/4 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	LDV/SOF: 84
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1/4 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1/4 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose und therapieerfahrene GT 3 (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich 2 x täglich LDV/SOF+RBV 24W	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168 RBV: 168
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 12 oder 36 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 oder 48 Wochen	TEL: 84 PEG: 24 - 48 RBV: 168 - 336
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 36 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	TEL: 84 PEG: 48 RBV: 336

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)
BOC+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 24 oder 44 Wochen	1 Behandlungszyklus von 28 oder 48 Wochen	BOC: 168 - 308 PEG: 28 - 48 RBV: 196 - 336
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 44 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	BOC: 308 PEG: 48 RBV: 336
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 32 Wochen, anschließend + PEG + RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	BOC: 224 PEG: 48 RBV: 336
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, therapienaive GT 1 mit HIV-Ko- Infektion, GT 4 mit oder ohne Zirrhose und therapieerfahrene GT 3	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	1 Behandlungszyklus von 48 Wochen	PEG: 48 RBV: 336
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG: 24 RBV: 168
<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>				
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-7 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet.

#### Angaben zum Behandlungsmodus von Ledipasvir/Sofosbuvir

Gemäß Fachinformation soll die Fixdosiskombination Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400 mg allein oder in Kombination mit Ribavirin einmal täglich bei folgenden Patientengruppen mit unterschiedlicher Behandlungsdauer fortgeführt werden:

Für Patienten mit CHC durch die Genotypen 1 oder 4, bei denen keine Zirrhose vorliegt, ist die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir über 12 Wochen zu empfehlen:

- Bei therapienaiven Patienten mit CHC-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose kann eine 8-Wochen-Therapie in Betracht gezogen werden.
- Bei therapieerfahrenen Patienten kann eine 24-Wochen-Therapie für eine Wiederbehandlung gegeben werden (1).

Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 1 oder 4, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt, wird die Anwendung der Fixdosiskombinationstherapie von Ledipasvir/Sofosbuvir über 24 Wochen empfohlen:

- Bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression kann eine 12-Wochen-Therapie für eine Wiederbehandlung in Betracht gezogen werden (1).

Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 1 oder 4, bei denen eine dekompensierte Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation vorliegt, wird die Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir einmal täglich in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen empfohlen (1).

Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 3 mit Zirrhose und/oder Versagen einer Vorbehandlung empfiehlt die Fachinformation, die Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir und Ribavirin über 24 Wochen fortzuführen (1).

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

#### Angaben zum Behandlungsmodus von Telaprevir/Peginterferon/Ribavirin

Entsprechend der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Telaprevir 750 mg (zwei 375 mg Tabletten) dreimal täglich zunächst in 12-Wochen-Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin, gefolgt von der Behandlung mit Peginterferon alfa mit Ribavirin über eine Response-

gesteuerte Therapiedauer von 12 bzw. 36 Wochen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch Genotyp 1:

- Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 4 und 12 beträgt die Gesamtbehandlungsdauer 24 Wochen.
- Bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA entweder in Behandlungswoche 4 oder 12 erfolgt die Gesamttherapiedauer von 48 Wochen.

Bei therapieerfahrenen Patienten ist grundsätzlich eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen: 12 Wochen Dreifach-Kombinationstherapie mit Telaprevir/Peginterferon alfa/Ribavirin, anschließend 36 Wochen Zweifach-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (2).

#### Angaben zum Behandlungsmodus von Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin

In den Fachinformationen von Victrelis<sup>®</sup> sind verschiedene Behandlungsmodi mit einer Dosisempfehlung von 800 mg (vier 200 mg Hartkapseln) dreimal täglich aufgeführt, folgende Behandlungsmodi werden als Vergleichstherapie in der Kostenberechnung betrachtet:

- Für therapienaive Patienten, bei denen keine Zirrhose vorliegt, soll eine Response-gesteuerte Therapie über eine Gesamtbehandlung von 28 bzw. 48 Wochen durchgeführt werden:
  - Bei Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 8 und 24: Peginterferon/Ribavirin über 4 Wochen, gefolgt von einer Dreifach-Kombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin über 24 Wochen, anschließend eine Zweifachkombinationstherapie mit Peginterferon/Ribavirin bis Behandlungswochen 28.
  - Bei Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 8 sowie nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 24: Peginterferon/Ribavirin über 4 Wochen, gefolgt von einer Dreifachkombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin über 44 Wochen, anschließend eine Zweifachkombinationstherapie mit Peginterferon/Ribavirin bis Behandlungswochen 48..
- Bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen eine Zirrhose vorliegt, die nicht auf eine vorherige Therapie ansprechen, ist grundsätzlich eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen: 4 Wochen Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin, anschließend 44 Wochen Dreifach-Kombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon alfa/Ribavirin.

- Bei therapieerfahrenen Patienten, bei denen keine Zirrhose vorliegt, die nicht auf eine vorangegangene Therapie ansprechen bzw. einen Rückfall haben, soll eine 48-Wochen-Kombinationstherapie durchgeführt werden: Peginterferon/Ribavirin über 4 Wochen, gefolgt von einer Dreifachkombinationstherapie mit Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin über 32 Wochen, anschließend eine Zweifachkombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin bis Behandlungswoche 48 (3).

#### Angaben zum Behandlungsmodus von Peginterferon/Ribavirin

Laut Fachinformationen von Copegus® und Pegasys® soll Ribavirin aufgeteilt auf zwei Dosen (morgens und abends) in Kombination mit 180 µg Peginterferon alfa-2a einmal wöchentlich eingenommen werden. Abhängig vom Genotyp wird diese Zweifachkombinationstherapie Peginterferon/Ribavirin jeweils für 24 Wochen und 48 Wochen empfohlen. Bei Patienten mit CHC durch Genotyp 1 bzw. 4 wird eine Therapiedauer von 48 Wochen empfohlen. Bei therapienaiven Patienten mit CHC durch Genotyp 3 wird die Anwendung der Zweifachkombinationstherapie von Peginterferon/Ribavirin über 24 Wochen empfohlen. Für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch Genotyp 3 sollte eine 48-Wochen-Kombinationstherapie durchgeführt werden (4, 5).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zielpopulation</b>			
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	LDV/SOF: 56
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1/4 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 12 Wochen	LDV/SOF: 84
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1/4 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	LDV/SOF: 168
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1/4 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose und therapieerfahrene GT 3 (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich 2 x täglich LDV/SOF+RBV 24W	LDV/SOF: 168 RBV: 168
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 12 oder 36 Wochen	TEL: 84 PEG: 24 - 48 RBV: 168 - 336
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 36 Wochen	TEL: 84 PEG: 48 RBV: 336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
BOC+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 24 oder 44 Wochen	BOC: 168 -308 PEG: 28 - 48 RBV: 196 -336
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 44 Wochen	BOC: 308 PEG: 48 RBV: 336
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 32 Wochen, anschließend + PEG + RBV 12 Wochen	BOC: 224 PEG: 48 RBV: 336
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, terapienaive GT 1 mit HIV-Ko-Infektion, GT 4 mit oder ohne Zirrhose und therapieerfahrene GT 3	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	PEG: 48 RBV: 336
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 24 Wochen	PEG: 24 RBV: 168
<b>Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen</b>			
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	LDV/SOF: 56
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 12 Wochen	LDV/SOF: 84

<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>
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	LDV/SOF: 168
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	1 x täglich 2 x täglich LDV/SOF+RBV 24W	LDV/SOF: 168 RBV: 168
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 12 oder 36 Wochen	TEL: 84 PEG: 24 - 48 RBV: 168 - 336
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich TEL + PEG + RBV 12 Wochen; anschließend PEG + RBV 36 Wochen	TEL: 84 PEG: 48 RBV: 336
BOC+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 24 oder 44 Wochen	BOC: 168 -308 PEG: 28 - 48 RBV: 196 -336
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 44 Wochen	BOC: 308 PEG: 48 RBV: 336
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	3 x täglich 1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 4 Wochen, anschließend BOC + PEG + RBV 32 Wochen, anschließend + PEG + RBV 12 Wochen	BOC: 224 PEG: 48 RBV: 336

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, therapienaive GT 1 mit HIV-Ko-Infektion	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 48 Wochen	PEG: 48 RBV: 336
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG + RBV 24 Wochen	PEG: 24 RBV: 168
<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>			
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)  (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	LDV/SOF: 56	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 56 Tab.
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1/4 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	LDV/SOF: 84	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 84 Tab.
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1/4 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	LDV/SOF: 168	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag	LDV/SOF: 168 Tab.
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1/4 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose und therapieerfahrene GT 3 (einschl. HIV-Ko-Infektion)	LDV/SOF: 168 RBV: 168	LDV/SOF: 90 mg/400 mg/Tag RBV: 1000 mg/Tag	LDV/SOF: 168 Tab. RBV: 840 Tab./ 168 DDD
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	TEL: 84 PEG: 24 - 48 RBV: 168 - 336	TEL: 2250 mg/Tag PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	TEL: 504 Tab./ 84 DDD PEG: 24 FS/ 168 DDD - 48 FS/ 336 DDD RBV: 840 Tab./ 168 DDD - 1680 Tab./ 336 DDD

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>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)</b>  <b>(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	TEL: 84 PEG: 48 RBV: 336	TEL: 2250 mg/Tag PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	TEL: 504 Tab./84 DDD PEG: 48 FS/ 336 DDD RBV: 1680 Tab./336 DDD
BOC+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	BOC: 168 -308 PEG: 28 - 48 RBV: 196 -336	BOC: 2400 mg/Tag PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	BOC: 2016 Tab./ 168 DDD - 3696 Tab./ 308 DDD PEG: 28 FS/ 196 DDD - 48 FS/ 336 DDD RBV: 980 Tab./ 196 DDD - 1680 Tab./ 336 DDD
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	BOC: 308 PEG: 48 RBV: 336	BOC: 2400 mg/Tag PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	BOC: 3696 Tab./ 308 DDD PEG: 48 FS/ 336 DDD RBV: 1680 Tab./ 336 DDD
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	BOC: 224 PEG: 48 RBV: 336	BOC: 2400 mg/Tag PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	BOC: 2688 Tab./ 224 DDD PEG: 48 FS/ 336 DDD RBV: 1680 Tab./ 336 DDD
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, therapienaive GT 1 mit HIV-Ko-Infektion, GT 4 mit oder ohne Zirrhose und therapieerfahrene GT 3	PEG: 48 RBV: 336	PEG: 180 µg/Woche RBV: 1000 mg/Tag	PEG: 48 FS/ 336 DDD RBV: 1680 Tab./ 336 DDD
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	PEG: 24 RBV: 168	PEG: 180 µg/Woche RBV: 800 mg/Tag	PEG: 24 FS/ 168 DDD RBV: 672 Tab./ 134 DDD

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)</b>  <b>(DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde auf Basis der Angaben zur Dosierung der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und der von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient pro Jahr eingeschätzt. Die Festlegung der definierten Tagesdosis (defined daily dose, DDD) für die betrachteten Arzneimittel wurde der amtlichen ATC/DDD Klassifikation entnommen (6). Die Auswahl der in der Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgt durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination unter Berücksichtigung der günstigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

#### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ledipasvir/Sofosbuvir

Die amtliche DDD für Ledipasvir/Sofosbuvir steht bislang noch nicht fest. Entsprechend den Angaben der Fachinformation zur Dosierungsempfehlung wird eine tägliche Dosis von 1 Tablette à 90 mg/400 mg für die Berechnung des Therapieverbrauchs herangezogen (1). Dies ergibt pro Patient eine Tagesdosis von 90 mg/400 mg, die bei der 12-Wochen-Therapiedauer an 84 Tagen verabreicht wird (entspricht 84 Tabletten). Der Therapieverbrauch für eine 24-Wochen-Therapie beträgt 168 Tabletten pro Patient pro Jahr.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Telaprevir

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

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient pro Jahr berechnet sich wie folgt:  
6 Tabletten \* 84 Behandlungstage = 504 Tabletten

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

$2.250 \text{ mg pro Behandlungstag} * 84 \text{ Behandlungstage pro Jahr} / 2.250 \text{ mg} = 84 \text{ DDD.}$

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Boceprevir

Laut Fachinformation wird Boceprevir mit einer empfohlenen Dosierung von 800 mg (4 Kapseln à 200 mg) dreimal täglich verabreicht (3).

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

*Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose (therapienaiv)*

$2.400 \text{ mg pro Tag} * 168 \text{ Tage pro Jahr} / 2.400 \text{ mg} = 168 \text{ DDD.}$  Dies entspricht 2.016 Kapseln für eine 28-Wochen-Therapiedauer.

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

*Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose oder Non-Response (therapieerfahren)*

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

*Patienten mit CHC durch GT 1 ohne Zirrhose (therapieerfahren)*

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Peginterferon alfa

Für die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit einer Peginterferon-haltigen Kombinationstherapie kann sowohl Peginterferon alfa-2a als auch Peginterferon alfa-2b eingesetzt werden. Für die Kombination Peginterferon mit Ribavirin ergeben sich je nach HCV-Genotyp unterschiedliche Dosierungen für Ribavirin (siehe entsprechende Fachinformationen (4,

5, 7). Um eine halbwegs übersichtliche Darstellung der verschiedenen Behandlungsmodi zu gewährleisten, wurden für die Berechnung der Kosten der Therapie lediglich die Anwendung von Peginterferon alfa-2a berücksichtigt.

In der Versorgungsrealität liegt der Anteil von Peginterferon alfa-2a bei fast 60% des Verbrauchs in der Wirkstoffgruppe „Interferone alfa“, Peginterferon alfa-2b umfasst dagegen nur 12,9% des Verbrauchs (8).

Entsprechend der Fachinformation von Pegasys® wird Peginterferon alfa-2a in einer Dosis von 180 µg einmal wöchentlich in einer Fertigspritze verabreicht (5). Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD (DDD-Festlegung 26 µg) erfolgt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiedauern:

$180 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Tage pro Jahr} / 26 \mu\text{g} = 168 \text{ DDD}$  (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 24 Fertigspritzen für eine 24-Wochen-Kombinationstherapie.

$180 \mu\text{g pro Woche} * 28 \text{ Tage pro Jahr} / 26 \mu\text{g} = 196 \text{ DDD}$  (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 28 Fertigspritzen für eine 28-Wochen-Kombinationstherapie.

$180 \mu\text{g pro Woche} * 48 \text{ Tage pro Jahr} / 26 \mu\text{g} = 336 \text{ DDD}$  (aufgerundeter Wert). Dies entspricht 48 Fertigspritzen für eine 48-Wochen-Kombinationstherapie.

#### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribavirin

Laut Fachinformation von Copegus® wird Ribavirin in Kombination mit 180 Mikrogramm Peginterferon alfa-2a in gewichtsabhängiger Dosis verabreicht: 1.000 mg/Tag bei Patienten <75 kg, bzw. 1.200 mg/Tag bei Patienten  $\geq 75$  kg Körpergewicht. Diese Dosisempfehlung gilt für alle CHC-Patienten ohne HIV-Ko-Infektion mit Ausnahme der therapie-naiven Patienten mit CHC durch Genotyp 2 bzw. 3, für die täglich 800 mg empfohlen werden. Für Patienten mit HIV-Ko-Infektion wird für Patienten mit GT-1-Infektion die gewichtsabhängige Dosierung empfohlen, für alle anderen Genotypen die Anwendung von täglich 800 mg. Für alle erfolglos vorbehandelten Patienten wird ebenfalls die gewichtsabhängige Dosierung empfohlen (4). Zur Berechnung des Therapieverbrauchs wird ein Durchschnittsgewicht von 70 kg angenommen, somit kann im Allgemeinen eine Dosis von 1.000 mg/Tag (5 Tabletten à 200 mg) für den Verbrauch von Ribavirin angenommen werden.

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

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

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

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

Entsprechend der Angaben der Fachinformation wird eine täglich fixe Dosis von 800 mg (4 Tabletten à 200 mg) für therapienaive CHC-Patienten mit GT 2,3 einschließlich Patienten mit HIV-Ko-Infektion empfohlen (4).

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

24-Wochen-Kombinationstherapie:

800 mg pro Tag \* 168 Tage pro Jahr / 200 mg pro Tablette = 672 Tabletten. Dies entspricht 134 DDD (aufgerundeter Wert) für eine 24-Wochen-Kombinationstherapie.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: 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) 1</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni® 90mg/400mg)	22.260,88 €	20.991,03 € (1,80 € <sup>2</sup> , 1.268,05 € <sup>3</sup> )
Boceprevir (Victrelis® 200 mg x 336 Hartkapseln)	3.146,09 €	3.144,29 € (1,80 € <sup>2</sup> )
Telaprevir (Incivo® 375 mg x 168 Filmtabletten)	9.663,53 €	9.661,73 € (1,80 € <sup>2</sup> )
Peginterferon-Alpha (Pegasys® 180 µg, 12 Stücke )	3.362,30 €	3.052,34 € (1,80 € <sup>2</sup> ; 188,75 € <sup>3</sup> ; 119,41 € <sup>4</sup> )
Peginterferon-Alpha (Pegasys® 180 µg, 4 Stücke )	1.147,34 €	1042,82 € (1,80 € <sup>2</sup> ; 62,92 € <sup>3</sup> ; 39,80 € <sup>4</sup> )
Ribavirin (Copegus® 200 mg x 168 Tabletten)	1.004,21 €	822,24 € (1,80 € <sup>2</sup> ; 47,13 € <sup>3</sup> ; 54,48 € <sup>4</sup> ; 78,56 € <sup>5</sup> )
Stand: Lauer-Taxe 15.10.2014 1: Apothekenabgabepreis nach §78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit §130 b SGB V 2: Rabatt nach §130 SGB V 3: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V 4: Rabatt nach 130a Abs. 3a SGB V 5: Rabatt nach 130a Abs. 3b SGB V		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-9) und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten (siehe Tabelle 3-10) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

#### Angaben zu den Kosten von Ledipasvir/Sofosbuvir

Der Apothekenabgabepreis von Harvoni® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten und einer Wirkstärke von 90 mg/400 mg pro Tablette beträgt 749,68 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 1.268,05 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 20.991,03 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Harvoni® wurden die Kosten pro Tablette mit 749,68 € (aufgerundeter Wert) = 20.991,03 € pro Packung / 28 Tabletten ermittelt.

#### Angaben zu den Kosten von Telaprevir

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Telaprevir wurde unter Berücksichtigung einer patienten- und therapiegerechten Wirkstärken-Packungsgrößenkombination der günstigste Apothekenabgabepreis von Incivo® 375 mg (168 Tabletten) aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.10.2014) entnommen (9). Nach Abzug des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts (Apothekenrabatt: 1,80 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive jeweils von 9.661,73 € pro Packung für Incivo® 375 mg.

Basierend auf dem Packungspreis von Incivo® wurden die Kosten pro Tablette mit 57,51 € (aufgerundeter Wert) = 9.661,73 € pro Packung / 168 Tabletten ermittelt.

#### Angaben zu den Kosten von Boceprevir

Der Apothekenabgabepreis von Victrelis® mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 336 Tabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Tablette beträgt 3.146,09 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung des gesetzlich vorgeschriebenen Rabatts

(Apothekenrabatt: 1,80 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.144,29 € pro Packung (10).

Basierend auf dem Packungspreis von Victrelis® wurden die Kosten pro Tablette mit 9,36 € (aufgerundeter Wert) = 3.144,29 € pro Packung / 336 Tabletten ermittelt.

#### Angaben zu den Kosten von Peginterferon-alfa-2a

Der Apothekenabgabepreis für Pegasys® beruht auf der Wirkstärke von 180 µg pro Fertigspritze und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.10.2014, Online-Version) entnommen (11). Der Apothekenabgabepreis beträgt 3.362,30 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 188,75 € Preismoratorium: 119,41 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.052,34 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys® wurden die Kosten pro Fertigspritze mit 254,36 € (aufgerundeter Wert) = 3.052,34 € pro Packung / 12 Fertigspritzen ermittelt.

Zur Berechnung des Therapieschemas Boceprevir/Peginterferon/Ribavirin 28 Wochen wurde eine therapiegerechte 4-Stück-Packung neben der oben genannten N3-Packung herangezogen (12). Der Apothekenabgabepreis für die 4-Stück-Packung beträgt 1.147,34 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 62,92 € Preismoratorium: 39,80 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 1042,82 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys® wurden die Kosten pro Fertigspritze mit 260,71 € (aufgerundeter Wert) = 1042,82 € pro Packung / 4 Fertigspritzen ermittelt.

#### Angaben zu den Kosten von Ribavirin

Der Apothekenabgabepreis für Copegus® beruht auf der Wirkstärke von 200 mg pro Tablette und wurde als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 15.10.2014, Online-Version) entnommen (13). Der Apothekenabgabepreis beträgt 1.004,21 € (inkl. 19% MwSt). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,80 € Herstellerrabatt: 47,13 € Preismoratorium: 54,48 € Generika-Rabatt: 78,56 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 822,24 € pro Packung.

Basierend auf dem Packungspreis von Copegus® wurden die Kosten pro Tablette mit 4,89 € (aufgerundeter Wert) = 822,24 € pro Packung / 168 Tabletten ermittelt.

#### Berechnung der Jahresarzneimittelkosten

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

Im Folgenden werden die Kosten der Arzneimitteltherapie basierend auf den Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und zu den Arzneimittelkosten ermittelt. Die Vorgehensweise bei der Berechnung des jeweiligen Therapieschemas werden in der (Tabelle 3-11) dargestellt.

Tabelle 3-11: Jahresarzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Tablette/Fertigspritze in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tablette/Fertigspritze)	Jahresarzneimittelkosten in Euro
<b>LDV/SOF 8W</b> Ledipasvir/Sofosbuvir	749,68 €	56	<b>41.982,06 €</b> 41.982,06 €
<b>LDV/SOF 12W</b> Ledipasvir/Sofosbuvir	749,68 €	84	<b>62.973,09 €</b> 62.973,09 €
<b>LDV/SOF 24W</b> Ledipasvir/Sofosbuvir	749,68 €	168	<b>125.946,18 €</b> 125.946,18 €
<b>LDV/SOF+RBV 24W</b> Ledipasvir/Sofosbuvir Ribavirin	749,68 € 4,89 €	168 840	<b>130.057,38 €</b> 125.946,18 € 4.111,20 €
<b>TEL12+PEG+RBV 24W</b> Telaprevir Peginterferon-Alpha-2a Ribavirin	57,51 € 254,36 € 4,89 €	504 24 840	<b>39.201,07 €</b> 28.985,19 € 6.104,68 € 4.111,20 €
<b>TEL12+PEG+RBV 48W</b> Telaprevir Peginterferon-Alpha-2a Ribavirin	57,51 € 254,36 € 4,89 €	504 48 1680	<b>49.416,95 €</b> 28.985,19 € 12.209,36 € 8.222,40 €
<b>BOC24+PEG+RBV 28W</b> Boceprevir Peginterferon-Alpha-2a Peginterferon-Alpha-2a Ribavirin	9,36 € 254,36 € 260,71 € 4,89 €	2016 24 4 980	<b>30.809,64 €</b> 18.865,74 € 6.104,68 € 1.042,82 € 4.796,40 €
<b>BOC44+PEG+RBV 48W</b> Boceprevir Peginterferon-Alpha-2a Ribavirin	9,36 € 254,36 € 4,89 €	3696 48 1680	<b>55.018,95 €</b> 34.587,19 € 12.209,36 € 8.222,40 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Tablette/Fertigspritze in Euro	Jahresdurchschnittsverb rauch (Tablette/Fertigspritze)	Jahresarzneimittelkosten in Euro
<b>BOC32+PEG+RBV 48W</b>			<b>45.586,08 €</b>
Boceprevir	9,36 €	2688	25.154,32 €
Peginterferon-Alpha-2a	254,36 €	48	12.209,36 €
Ribavirin	4,89 €	1680	8.222,40 €
<b>PEG + RBV1000 48W</b>			<b>20.431,76 €</b>
Peginterferon-Alpha-2a	254,36 €	48	12.209,36 €
Ribavirin	4,89 €	1680	8222,4
<b>PEG + RBV800 24W</b>			<b>9.393,64 €</b>
Peginterferon-Alpha-2a	254,36 €	24	6.104,68 €
Ribavirin	4,89 €	672	3288,96
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).			

### 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 3-12 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	k.A.	k.A.
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1/4 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	k.A.	k.A.
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1/4 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	k.A.	k.A.
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1/4 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose und therapieerfahrene GT 3 (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	k.A.	k.A.
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	24W: 2 mal (in Behandlungswoche 4, 12) 48W: 4 mal (in Behandlungswoche 4, 12, 24, 36)	24 W: 2  48 W: 4
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	4 mal (in Behandlungswoche 4, 12, 24, 36)	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+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	28W/48W: 3 mal (in Behandlungswoche 8, 12, 24)	3
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3 mal (in Behandlungswoche 8, 12, 24)	3
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	3 mal (in Behandlungswoche 8, 12, 24)	3
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, therapienaive GT 1 mit HIV-Ko-Infektion, GT 4 mit oder ohne Zirrhose und therapieerfahrene GT 3	HCV-RNA-Bestimmung	1 mal (in Behandlungswoche 4 bzw. 12)	1
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	2 mal (in Behandlungswoche 4, 24)	2
<p>Quelle: Fachinformationen von Copegus®, Harvoni®, Incivo®, Pegasys® und Victrelis®            Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für Harvoni®, Incivo®, Victrelis®, Pegasys® und Copegus® wurden die in Tabelle 3-12 dargestellten zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen identifiziert. Dabei werden nur die mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt, die in Folge notwendiger zusätzlicher Leistungen (bspw. notwendige diagnostische Tests, regelmäßig durchzuführende Laboruntersuchungen etc.) anfallen (14). Auf Basis der aus den Fachinformationen herangezogenen Angaben werden die Häufigkeit der relevanten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlung oder Episode pro Jahr ermittelt.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir

Gemäß Fachinformation von Harvoni® sind keine therapiebedingten Überwachungen bzw. Untersuchungen erforderlich (1). Daher fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

#### Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Telaprevir

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

Die quantitative Bestimmung der HCV-RNA ist zur Wirksamkeitskontrolle der Therapie erforderlich. Je nach Ergebnis der Bestimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Therapie ergeben sich Möglichkeiten der Therapieverkürzung bzw. -verlängerung bzw. die Erfordernis zum vorzeitigen Therapieabbruch. Gemäß Fachinformation von Incivo® soll der HCV-RNA-Wert bei der 24-Wochen-Therapie in den Wochen 4 und 12 und bei der 48-Wochen-Therapie zusätzlich noch in den Wochen 24 und 36 bestimmt werden (2).

#### Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Behandlung mit Boceprevir

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

Entsprechend der Angaben der Fachinformation von Victrelis® ist die Bestimmung der HCV-RNA zur Therapiekontrolle in den Wochen 8, 12, und 24 erforderlich (3).

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

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

Entsprechend den Anforderungen der Fachinformationen von Pegasys®, PegIntron® und Copegus® ist die regelmäßige Bestimmung der HCV-RNA zur Therapiekontrolle bei der 24-Wochen-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin in den Wochen 4 und 24 erforderlich. Bei der 48-Wochen-Therapie erfolgt die Bestimmung einmalig in Woche 4 bzw. 12 (4, 5, 7).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro<sup>1</sup></b>
HCV-RNA-Bestimmung (EBM Ziffer 32823)	89,50 €
1 EBM 2014 Stand: 4. Quartal 2014	

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

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab)-Ziffern für die in Tabelle 3-16 dargestellten notwendigen Untersuchungen herangezogen. Der aktuell gültige bundeseinheitliche Orientierungswert und der kalkulatorische Punktwert liegen bei 10,13 Cent (Stand: 4. Quartal. 2014) (15).

Die aufgeführten Kosten pro Einheit zur Bestimmung der HCV-RNA wurden aus dem EBM 2014 (Stand: 4. Quartal 2014) entnommen (15). Laut EBM 2014 wird diese zusätzliche Leistung pro Untersuchung - wie angegeben - pauschal vergütet.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr (für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
LDV/SOF 8W	Therapienaive GT 1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	0,00 €
LDV/SOF 12W	Therapienaive GT 1/4 mit oder ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapieerfahrene GT1 ohne Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	0,00 €
LDV/SOF 24W	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1/4 mit Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	0,00 €
LDV/SOF+RBV 24W	GT 1/4 mit dekompensierter Zirrhose (einschl. HIV-Ko-Infektion), therapienaive GT 3 mit Zirrhose und therapieerfahrene GT 3 (einschl. HIV-Ko-Infektion)	keine	0,00 €
TEL+PEG+RBV RGT	Therapienaive oder therapieerfahrene GT 1 ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	179,00 €- 358,00 €
TEL+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	358,00 €
BOC+PEG+RBV RGT	Therapienaive GT1 ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €
BOC44+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €
BOC32+PEG+RBV 48W	Therapieerfahrene GT 1 mit oder ohne Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung	268,50 €
PEG+RBV1000 48W	Therapienaive GT 1 mit Zirrhose, therapienaive GT 1 mit HIV-Ko-Infektion, GT 4 mit oder ohne Zirrhose und therapieerfahrene GT 3	HCV-RNA-Bestimmung	89,50 €

<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>
PEG+RBV800 24W	Therapienaive GT 3 mit Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung	179,00 €
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).			

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation entspr. Tabelle 3-5	Anzahl der Teilpopulation für Berechnung <sup>1)</sup>	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatzkosten für die Teilpopulation mit ZVT insgesamt in Euro
GT1 TN ohne Zirrhose	120.570 (GT1 TN)	50.278	LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	8.999.583,00 €- 17.999.166,00 €
GT1 TN ohne Zirrhose		50.277	LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	13.499.374,50 €
GT1 TN ohne Zirrhose		6.029	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	1.079,191,00 €- 2.158.382,00 €
GT1 TN ohne Zirrhose		6.029	LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	1.618.786,50 €
GT1 TN mit Zirrhose		7.321	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	655.229,50 €
GT1 TN mit Zirrhose		637	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	57.011,50 €
GT 1 TE ohne Zirrhose	51.673	13.435	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV 48W	4.809.730,00 €
GT 1 TE ohne Zirrhose		10.335	LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	1.849.965,00 €- 3.699.930,00 €
GT 1 TE ohne Zirrhose		18.602	LDV/SOF 12W	BOC32/PEG/RBV 48W	4.994.637,00 €
GT 1 TE ohne Zirrhose		5.167	LDV/SOF 12W	BOC44/PEG/RBV 48W	1.387.339,50 €
GT 1 TE mit Zirrhose		1.550	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV 48W	554.900,00 €
GT 1 TE mit Zirrhose		517	LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV RGT	92.543,00 €- 185.086,00 €
GT 1 TE mit Zirrhose		517	LDV/SOF 24W	BOC32/PEG/RBV 48W	138.814,50 €
GT 1 TE mit Zirrhose		1.550	LDV/SOF 24W	BOC44/PEG/RBV 48W	416.175,00 €
GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV	8.518	2.981	LDV/SOF 8W	PEG/RBV1000 48W	266.799,50 €
GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV		2.625	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	234.937,50 €

---

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

---

Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Teilpopulation entspr. Tabelle 3-5	Anzahl der Teilpopulation für Berechnung <sup>1)</sup>	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zusatzkosten für die Teilpopulation mit ZVT insgesamt in Euro
GT1 TN mit Zirrhose mit HIV		357	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	31.951,50 €
GT1 TE ohne Zirrhose mit HIV		2.402	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	214.979,00 €
GT1 TE mit Zirrhose mit HIV		153	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	13.693,50 €
GT1 mit dekompensierter Zirrhose	466	466	LDF/SOF + RBV	keine	0,00 €
GT 4 mit/ohne Zirrhose	9.399 (GT 4)	8.435	LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	754.932,50 €
GT 4 mit/ohne Zirrhose		940	LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	84.130,00 €
GT4 mit dekompensierter Zirrhose		24	LDF/SOF + RBV	keine	0,00 €
GT3 TN mit Zirrhose	3.780	3.780	LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV800 24W	676.620,00 €
GT3 TE	24.673	24.673	LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV1000 48W	2.208.233,50 €
1) Zur Ableitung der in dieser Spalte genannten Zahlen siehe Tabelle 3-6. Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferom alfa-2; RBV800: Ribavirin 800mg; RBV1000: Ribavirin 1000mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir; TEL: Telaprevir; W: Woche(n).					

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie
LDV/SOF 8W	TEL/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	41.982,06 €	39.380,07 €-49.774,95 €	2.110.732.030,62 €	1.979.911.779,39 €-2.502.535.161,15 €	2.110.732.030,62 €	1.979.911.779,39 €-2.502.535.161,15 €
LDV/SOF 8W	BOC/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	41.982,06 €	31.078,14 €-55.287,45 €	2.110.732.030,62 €	1.562.515.644,78 €-2.779.687.123,65 €	2.110.732.030,62 €	1.562.515.644,78 €-2.779.687.123,65 €
LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	62.973,09 €	39.380,07 €-49.774,95 €	379.664.759,61 €	237.422.442,03 €-300.093.173,55 €	379.664.759,61 €	237.422.442,03 €-300.093.173,55 €
LDV/SOF 12W	BOC/PEG/RBV RGT	GT1 TN ohne Zirrhose	62.973,09 €	31.078,14 €-55.287,45 €	379.664.759,61 €	187.370.106,06 €-333.328.036,05 €	379.664.759,61 €	187.370.106,06 €-333.328.036,05 €
LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose	62.973,09 €	20.521,26 €	461.025.991,89 €	150.236.144,46 €	461.025.991,89 €	150.236.144,46 €
LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose	125.946,18 €	20.521,26 €	80.227.716,66 €	13.072.042,62 €	80.227.716,66 €	13.072.042,62 €
LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,09 €	49.774,95 €	846.043.464,15 €	668.726.453,25 €	846.043.464,15 €	668.726.453,25 €
LDV/SOF 12W	TEL/PEG/RBV RGT	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,09 €	39.380,07 €-49.774,95 €	650.826.885,15 €	406.993.023,45 €-514.424.108,25 €	650.826.885,15 €	406.993.023,45 €-514.424.108,25 €
LDV/SOF 12W	BOC32/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,09 €	45.854,58 €	1.171.425.420,18 €	852.986.897,16 €	1.171.425.420,18 €	852.986.897,16 €
LDV/SOF 12W	BOC44/PEG/RBV 48W	GT 1 TE ohne Zirrhose	62.973,09 €	55.287,45 €	325.381.956,03 €	285.670.254,15 €	325.381.956,03 €	285.670.254,15 €
LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	125.946,18 €	49.774,95 €	195.216.579,00 €	77.151.172,50 €	195.216.579,00 €	77.151.172,50 €
LDV/SOF 24W	TEL/PEG/RBV RGT	GT 1 TE mit Zirrhose	125.946,18 €	39.380,07 €-49.774,95 €	65.080.169,59 €	20.359.496,19 €-25.733.649,15 €	65.080.169,59 €	20.359.496,19 €-25.733.649,15 €
LDV/SOF 24W	BOC32/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	125.946,18 €	45.854,58 €	65.080.169,59 €	23.694.437,12 €	65.080.169,59 €	23.694.437,12 €

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

Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zu bewertendes Arzneimittel	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro zweckmäßige Vergleichstherapie	Zielpopulation: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro		Population mit Zusatznutzen: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro	
					Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Zu bewertendes Arzneimittel	Zweckmäßige Vergleichstherapie
LDV/SOF 24W	BOC44/PEG/RBV 48W	GT 1 TE mit Zirrhose	125.946,18 €	55.287,45 €	195.240.508,77 €	85.706.052,12 €	195.240.508,77 €	85.706.052,12 €
LDV/SOF 8W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV	41.982,06 €	20.521,26 €	125.148.520,86 €	61.173.876,06 €	125.148.520,86 €	61.173.876,06 €
LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TN ohne Zirrhose mit HIV	62.973,09 €	20.521,26 €	165.304.361,25 €	53.868.307,50 €	165.304.361,25 €	53.868.307,50 €
LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TN mit Zirrhose mit HIV	62.973,09 €	20.521,26 €	22.481.393,13 €	7.326.089,82 €	22.481.393,13 €	7.326.089,82 €
LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TE ohne Zirrhose mit HIV	62.973,09 €	20.521,26 €	151.261.362,18 €	49.292.066,52 €	151.261.362,18 €	49.292.066,52 €
LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	GT1 TE mit Zirrhose mit HIV	130.057,38 €	20.521,26 €	19.898.779,14 €	3.139.752,78 €	19.898.779,14 €	3.139.752,78 €
LDF/SOF + RBV	keine	GT1 mit dekompensierter Zirrhose	130.057,38 €	k.A.	60.606.739,08 €	k.A.	60.606.739,08 €	k.A.
LDV/SOF 12W	PEG/RBV1000 48W	GT 4 mit/ohne Zirrhose	62.973,09 €	20.521,26 €	531.178.014,15 €	173.096.828,10 €	0,00 €	0,00 €
LDV/SOF 24W	PEG/RBV1000 48W	GT 4 mit/ohne Zirrhose	125.946,18 €	20.521,26 €	118.389.409,20 €	19.289.984,40 €	0,00 €	0,00 €
LDF/SOF + RBV	keine	GT4 mit dekompensierter Zirrhose	130.057,38 €	k.A.	3.121.377,12 €	k.A.	0,00 €	k.A.
LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV800 24W	GT3 TN mit Zirrhose	130.057,38 €	9.572,64 €	491.616.896,40 €	36.184.579,20 €	491.616.896,40 €	36.184.579,20 €
LDV/SOF 24W + RBV	PEG/RBV1000 48W	GT3 TE	130.057,38 €	20.521,26 €	3.208.905.736,74 €	506.321.047,98 €	0,00 €	0,00 €

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV800: Ribavirin 800 mg; RBV1000: Ribavirin 1000 mg; RGT: Response-gesteuerte Therapie; SOF: Sofosbuvir, TE: therapieerfahren; TEL: Telaprevir; TN: therapienaiv; W: Woche(n).

### 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.*

Die aktuelle Prävalenz der chronischen Hepatitis C beträgt in der GKV 293.725 Versicherte. Eine Behandlung werden jedoch nur diagnostizierte Patienten nachfragen. Valide Studiendaten zum Anteil der diagnostizierten Patienten in Deutschland gibt es bislang nicht. Bei der Analyse von Notfallambulanz-Patienten gaben 78% der Patienten mit Anti-HCV an, ihren HCV-Status zu kennen. Bei Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion lag der Anteil mit 81% noch etwas höher (16). Die in der Studie untersuchte Population ist nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung oder die GKV-Bevölkerung. Im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir wird von ca. 100.000 Patienten in Deutschland mit diagnostizierter Hepatitis C ausgegangen (14). Weitere Daten zum Anteil der Patienten, denen ihr HCV-Status bekannt ist, liegen für Deutschland bzw. die GKV nicht vor. Legt man die Annahme des G-BA zugrunde, dann ist aktuell davon auszugehen, dass sich maximal 100.000 Patienten zur Behandlung der Hepatitis C in Behandlung begeben werden.

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

Es kann davon ausgegangen werden, dass der künftige jährliche Behandlungsbedarf dem bisherigen jährlichen Behandlungsbedarf entspricht. Diese Anzahl kann aus den ambulant an GKV-Patienten abgegebenen Mengen von Peginterferon alfa-2 geschätzt werden, da die chronische Hepatitis C kaum stationär behandelt wird. Dazu wird zunächst der Verbrauch von Peginterferon alfa-2 betrachtet, da alle bis einschließlich 2013 verfügbaren Therapien Interferonbasiert waren. Nach Angaben des Arzneimittel-Atlas 2013 (17) wurden zwischen 2010 und 2012 rund 3 Mio. DDD von Alfa-Interferonen verordnet. Der Anteil von Peginterferon alfa-2 lag zwischen 67,5 (2010) und 72,4% (2012), betrug im Mittel somit 70%, was rund 2,1 Mio. DDD entspricht. Unter der Annahme, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer je Patient 36 Wochen beträgt, würden je Patient 252 DDD benötigt. Das bedeutet, dass jährlich etwa 8300 Patienten hätten behandelt werden können. Da Peginterferon alfa-2 auch zur Behandlung der

Hepatitis B eingesetzt wird, dürfte die Anzahl der behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C noch niedriger gewesen sein. Zur Vereinfachung soll daher von einem langjährigen Mittel von 8000 Patienten mit CHC ausgegangen werden, die jährlich hätten behandelt werden können.<sup>1</sup> Betrachtet man die Behandlungsmöglichkeiten nur für Patienten mit CHC durch GT 1, hätten mit den abgegebenen Mengen von Boceprevir und Telaprevir im Jahr 2012 rund 5000 Patienten behandelt werden können (8). Interessanterweise ging die Einführung der Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir im Herbst 2011 jedoch nur mit einer geringen Zunahme der abgegebenen Mengen von Alfa-Interferonen einher. Im Jahr 2012 war ein Anstieg von 13% im Vergleich zum Vorjahr zu beobachten, nachdem 2011 ein Rückgang um 12% stattgefunden hatte (17).

Im Jahr 2013 war ein deutlicher Rückgang des Verbrauchs aller zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzten Wirkstoffe zu beobachten. Der Verbrauch an Alfa-Interferonen lag nur noch bei 2,15 Mio. DDD mit einem Anteil von Peginterferon alfa 2 von 66% (8). Dies entspricht einem Verbrauch von 1,4 Mio. DDD, womit etwa 5600 Patienten über 36 Wochen hätten behandelt werden können. Auch der Ribavirin-Verbrauch ging zurück: Mit der abgegebenen Menge hätten 2013 nur 4600 Patienten über 36 Wochen behandelt werden können. Der deutlichste Rückgang war für die Protease-Inhibitoren Boceprevir und Telaprevir zu verzeichnen: Mit den 2013 abgegebenen Mengen hätten lediglich rund 2500 Patienten mit CHC durch GT 1 behandelt werden können (8). Dies spricht dafür, dass die Behandlung bei vielen Patienten zurückgestellt wurde, weil für das Jahr 2014 die Zulassung neuer Therapieoptionen erwartet wurde.

Die Verordnungen von Boceprevir und Telaprevir gingen auch 2014 weiter massiv zurück. Für die im Jahr 2014 neu eingeführten Wirkstoffe Sofosbuvir (Sovaldi®) und Simeprevir (Olysio®) liegen folgende Zahlen vor: Laut einer Analyse des DAPI wurden im Jahr 2014 seit März monatlich ca. 1900 Packungen (Sofosbuvir) abgegeben sowie im Juli und August monatlich ca. 600 Packungen (Simeprevir) (18). Mit monatlich 1900 Packungen des Wirkstoffs Sofosbuvir könnten jährlich 3800 bis 7600 Patienten für 24 bzw. 12 Wochen behandelt werden, mit monatlich 600 Packungen Simeprevir maximal 2400 (12-wöchige Anwendung mit Sofosbuvir) oder minimal 600 Patienten jährlich (48-wöchige Anwendung bei therapieerfahrenen Patienten). Diese Daten deuten darauf hin, dass die Einführung der neuen DAAs bisher *nicht* zu einer massiven Ausweitung der Behandlung geführt hat, vielmehr wird die Zahl der behandelbaren Patienten auch 2014 voraussichtlich unter dem langjährigen Mittel von ca. 8000 Patienten liegen.

---

<sup>1</sup> Zur Darstellung der Versorgungsanteile können lediglich Daten herangezogen werden, die sich auf die in Apotheken abgegebenen Mengen im Rahmen der ambulanten Versorgung von GKV-Patienten beziehen. Anhand dieser Mengen lässt sich die Zahl der behandelbaren Patienten abschätzen, die nicht unbedingt identisch sein muss mit der Zahl der tatsächlich behandelten Patienten. Die Zahl der Patienten, bei denen eine Behandlung begonnen wurde, ist vermutlich höher, da mit Therapieabbrüchen zu rechnen ist.

Verschiedenen Studien zufolge sind ca. ein Drittel der Patienten nicht für eine Behandlung mit Interferon geeignet (19, 20). Da alle bis einschließlich 2013 verfügbaren Therapieoptionen Interferon-basiert waren, repräsentiert die oben genannte Zahl von 8000 Patienten zwei Drittel der Patienten in der Zielpopulation, die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind. Da mit der Einführung der FDC LDV/SOF nun eine Interferon-freie Behandlung für alle laut Fachinformation zugelassenen Patientenpopulationen möglich ist, wird mit zusätzlich rund 4000 weiteren Patienten zu rechnen sein: Dies ergibt insgesamt rund 12.000 Patienten, die jährlich wegen CHC behandelt werden.

Die bis 2012 beobachtete Konstanz der abgegebenen Mengen kann als Indikator für die begrenzten Behandlungsmöglichkeiten und -kapazitäten angesehen werden. Im Hinblick auf die Erweiterung der Therapieoptionen und die Verkürzung der Behandlungsdauer erscheint eine Verdoppelung der Patientenzahlen durchaus plausibel. Ausgehend von 8000 Patienten, die bisher im Mittel jährlich behandelt wurden, könnten künftig Zahlen von rund 16.000 behandelbaren Patienten jährlich zu beobachten sein.

Die Kosten der Therapie sind ein weiteres Argument dafür, dass Ärzte die Behandlung mit den neuen Wirkstoffen selektiv einsetzen werden. Voraussichtlich werden nur solche Patienten behandelt werden, von denen eine hohe Therapietreue zu erwarten ist, um den potentiellen Therapieerfolg nicht zu gefährden.

Auf Basis der oben ausgeführten Annahmen werden zukünftig zwischen 12.000 und 16.000 Patienten mit CHC (alle Genotypen) jährlich behandelt. Vereinfachend wird angenommen, dass diese Anzahl der möglichen Zielpopulation der FDC LDV/SOF entspricht, obwohl diese nicht für die Behandlung der CHC durch die Genotypen 2, 5 oder 6 zugelassen ist.

Im Jahr 2014 wurden bereits neue DAAs eingeführt, und die Einführung weiterer Wirkstoffe ist zu erwarten. Daher ist nicht davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation mit der FDC LDV/SOF behandelt werden. Obwohl möglicherweise überschätzt, wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsanteil der FDC LDV/SOF 12.000 bis 16.000 (im Mittel 14.000) Patienten umfassen wird. Ausgehend von 14.000 Patienten ergibt sich somit ein Versorgungsanteil von rund 5% bezogen auf die Patienten in der Zielpopulation insgesamt (n=293.725).

*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.*

Da ein Versorgungsanteil von nur 5% an der Zielpopulation von 293.725 Patienten mit CHC insgesamt erwartet wird, reduzieren sich die zu erwartenden Kosten für die GKV entsprechend.

D.h., die in Tabelle 3-16 angegebenen Kosten für das zu bewertende Arzneimittel reduzieren sich voraussichtlich auf 5%.

Quellen für diese Annahmen sind die Angaben im Abschnitt 3.3.6.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

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

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Gilead. Fachinfo HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: Nov 2014 [cited 2014 Nov 06].
2. Janssen Cilag. Fachinfo INCIVO 375 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln, Stand: August 2014 [cited 2014 Sept 18]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
4. Roche. Fachinfo COPEGUS, Stand: April 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm, Stand: April 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Berlin 2014.
7. MSD SHARP & DOHME GmbH. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigpen, Stand: Mai 2014 [cited 2014 Oct 07]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
8. Häussler B, Höer A, Hempel E, editors. Arzneimittel-Atlas - 2014 Der Arzneimittelverbrauch in der GKV  
Berlin: Springer-Verlag; 2014.
9. LAUER-FISCHER GmbH. Eintrag zu INCIVO 375mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe. 2014.
10. LAUER-FISCHER GmbH. Eintrag zu VICTRELIS 200 mg Hartkapseln in der Lauer-Taxe. 2014.
11. LAUER-FISCHER GmbH. Eintrag zu PEGASYS 180IJg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 12 St. in der Lauer-Taxe. 2014.
12. LAUER-FISCHER GmbH. Eintrag zu PEGASYS 180IJg Inj.-Lsg.i.e.Fertigpen, 4 St. in der Lauer-Taxe. 2014.
13. LAUER-FISCHER GmbH. Eintrag zu COPEGUS 200mg Filmtabletten in der Lauer-Taxe. 2014.
14. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 - Sofosbuvir. Vom 17. Juli 2014. Berlin 2014. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf).
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Berlin 2014.
16. Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G, et al. High Prevalence of Anti-HCV Antibodies in Two Metropolitan Emergency Departments in Germany: A Prospective Screening Analysis of 28,809 Patients. PLoS ONE. 2012;7(7).
17. Häussler B, Höer A, Hempel E. Arzneimittel-Atlas 2013. Berlin: Springer; 2013.
18. DAPI Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e. V. Was kostet der Zusatznutzen? 2014. Available from: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=54622>.
19. Delwaide J, El Saouda R, Gerard C, Belaiche J. Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. European journal of gastroenterology & hepatology. 2005 Nov;17(11):1185-9. PubMed PMID: 16215430. Epub 2005/10/11. eng.

20. Maasoumy B, Port K, Markova AA, Serrano BC, Rogalska-Taranta M, Sollik L, et al. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting. PLoS One. 2013;8(2):e55285. PubMed PMID: 23383319. Pubmed Central PMCID: 3562338.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Harvoni® (1). Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden. **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation).**

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

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis von Harvoni beträgt eine Tablette pro Tag, unabhängig von einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 3-17: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe*	Behandlung	Dauer
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 1 oder Genotyp 4</i>		
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni	<p>12 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 Wochen können bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).</li> <li>- 24 Wochen sind bei vorbehandelten Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>

Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni	24 Wochen. - 12 Wochen können bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten mit dekomensierter Zirrhose bzw. vor oder nach Lebertransplantation	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)
<i>Patienten mit CHC vom Genotyp 3</i>		
Patienten mit Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin	24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

\* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

Bei Anwendung in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) von Ribavirin.

Für Patienten ohne dekomensierte Zirrhose, bei denen die Zugabe von Ribavirin zum Behandlungsregime erforderlich ist (siehe Tabelle 3-17), ist die tägliche Ribavirin-Dosis abhängig vom Gewicht (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg) und sollte in zwei Dosen aufgeteilt werden, die jeweils zusammen mit einer Mahlzeit oral anzuwenden sind.

Bei Patienten mit dekomensierter Zirrhose sollte Ribavirin mit einer Anfangsdosis von 600 mg täglich in Teildosen angewendet werden. Wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000-1.200 mg (1.000 mg bei Patienten < 75 kg und 1.200 mg bei Patienten ≥ 75 kg) täglich erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden.

#### *Dosisanpassungen von Ribavirin bei Patienten mit Tagesdosen von 1.000-1.200 mg*

Wird Harvoni in Kombination mit Ribavirin angewendet und bei einem Patienten tritt eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit Ribavirin steht, sollte ggf. die Ribavirin-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle [im Dossier Tabelle 3-18] enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und zum Absetzen entsprechend der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 3-18: Richtlinie zur Dosisanpassung von Ribavirin bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni

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

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

Bei Erbrechen innerhalb von 5 Stunden nach Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette einnehmen. Wenn es mehr als 5 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

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

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage*

*renal disease*) wurde die Sicherheit von Ledipasvir/Sofosbuvir nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte[CPT]-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette im Ganzen zu schlucken, unabhängig von einer Mahlzeit. Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern (siehe Abschnitt 5.2).

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Harvoni sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Sofosbuvir enthalten.

### Genotyp-spezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Behandlungsregimen bei verschiedenen HCV-Genotypen, siehe Abschnitt 4.2. Zur Genotyp-spezifischen virologischen und klinischen Aktivität, siehe Abschnitt 5.1.

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 3 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1). Die relative Wirksamkeit eines 12-wöchigen Behandlungsregimes mit Ledipasvir/Sofosbuvir + Ribavirin, verglichen mit einem 24-wöchigen Behandlungsregime mit Sofosbuvir + Ribavirin, wurde

nicht untersucht. Eine konservative Behandlungsdauer über 24 Wochen wird bei allen vorbehandelten Genotyp-3-Patienten und bei den therapienaiven Genotyp-3-Patienten mit Zirrhose empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Es liegen nur begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Harvoni bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir bei den HCV-Genotypen 2, 5 und 6 wurde nicht untersucht; Harvoni sollte daher bei Patienten mit Infektionen dieser Genotypen nicht angewendet werden.

#### Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV

Bei Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir ist in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten, die die Empfindlichkeit gegenüber Ledipasvir erheblich reduzieren (siehe Abschnitt 5.1). Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich solche NS5A-Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. Ebenso liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit von NS3/4A-Proteaseinhibitoren bei Patienten unterstützen, bei denen eine vorherige Therapie, die einen NS3/4A-Proteaseinhibitor enthielt, versagt hat. Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein. Daher sollte bei Patienten mit ungewissen nachfolgenden Optionen für eine Wiederbehandlung eine längere Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Harvoni erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde die Sicherheit von Harvoni nicht untersucht. Bei Anwendung von Harvoni in Kombination mit Ribavirin siehe auch Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance (CrCl) < 50 ml/min (siehe Abschnitt 5.2).

#### Patienten mit dekompensierter Zirrhose und/oder Patienten vor oder nach einer Lebertransplantation

Die relative Wirksamkeit einer 12- bzw. 24-wöchigen Therapie wurde nicht bestimmt. Daher wird eine Therapie über 24 Wochen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Bei der Behandlung mit Harvoni muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

### Anwendung zusammen mit starken P-gp-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-Glykoprotein(P-gp)-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Harvoni vermindert werden kann. Diese Arzneimittel sollten nicht zusammen mit Harvoni angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

Für Harvoni wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, vor allem wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von Harvoni mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Atazanavir oder Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die Harvoni gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat und einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.

### Anwendung zusammen mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration des Statins führen, was das Risiko einer Myopathie und einer Rhabdomyolyse erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

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

Zur Anwendung von Harvoni bei Patienten, die mit HCV/HBV koinfiziert sind, liegen keine Daten vor.

### Kinder und Jugendliche

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

### Sonstige Bestandteile

Harvoni enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann. Es enthält außerdem Lactose. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Da Harvoni Ledipasvir und Sofosbuvir enthält, kann es während der Behandlung mit Harvoni zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

#### Potentielle Auswirkungen von Harvoni auf andere Arzneimittel

Ledipasvir ist ein *In-vitro*-Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und kann die intestinale Resorption gleichzeitig angewandeter Substrate dieser Transporter erhöhen. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Ledipasvir ein schwacher Induktor metabolisierender Enzyme wie CYP3A4, CYP2C und UGT1A1 sein könnte. Die Plasmakonzentrationen von Wirkstoffen, die Substrate dieser Enzyme sind, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Ledipasvir/Sofosbuvir vermindert sein. *In vitro* hemmt Ledipasvir die intestinalen Enzyme CYP3A4 und UGT1A1. Arzneimittel mit einer geringen therapeutischen Breite, die durch diese Isoenzyme metabolisiert werden, sollten mit Vorsicht angewendet und die Behandlung sorgfältig überwacht werden.

#### Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Harvoni

Ledipasvir und Sofosbuvir sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP, GS-331007 dagegen nicht. Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Ledipasvir/Sofosbuvir vermindert wird. Diese Arzneimittel sollten deshalb nicht zusammen mit Harvoni angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Ledipasvir und Sofosbuvir verursachen, ohne dass es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; Harvoni kann gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Ledipasvir/Sofosbuvir, die über CYP450- oder UGT1A1-Enzyme vermittelt werden, sind nicht zu erwarten.

#### Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Tabelle [im Dossier Tabelle 3-19] enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90 %-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM, *geometric least-squares mean*] innerhalb [↔], oberhalb [↑] oder unterhalb [↓] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien

mit Ledipasvir/Sofosbuvir oder mit Ledipasvir und Sofosbuvir als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter Ledipasvir/Sofosbuvir auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-19: Wechselwirkungen zwischen Harvoni und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<b>SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>		
		Die Löslichkeit von Ledipasvir vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH Wert erhöhen, die Konzentration von Ledipasvir verringern.
<i>Antazida</i>		
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Harvoni einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>		
Famotidin (40 mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir (90 mg Einzeldosis) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400 mg-Einzeldosis) <sup>c, d</sup>  Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Famotidin <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ $C_{max}$ 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Harvoni angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>c, d</sup>  12 Stunden vor Harvoni angewendetes Famotidin <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ $C_{max}$ 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>		
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>c</sup>  Gleichzeitig mit Harvoni angewendetes Omeprazol  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Protonenpumpeninhibitoren in Dosen, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind, können gleichzeitig mit Harvoni eingenommen werden. Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht vor Harvoni eingenommen werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hemmung des P-gp)	Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Hemmung des P-gp)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und Harvoni wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007  (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führen kann. Harvoni sollte nicht zusammen mit Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Oxcarbazepin angewendet werden.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90-mg-Einzeldosis) <sup>d</sup>	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> Rifampicin ↔ $C_{max}$ ↔ AUC ↔ $C_{min}$  <i>Beobachtet:</i> Ledipasvir ↓ $C_{max}$ 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Induktion des P-gp)	Harvoni sollte nicht zusammen mit Rifampicin, einem starken P-gp-Induktor, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>d</sup>	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> Rifampicin ↔ $C_{max}$ ↔ AUC ↔ $C_{min}$  <i>Beobachtet:</i> Sofosbuvir ↓ $C_{max}$ 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ $C_{max}$ 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (Induktion des P-gp)	
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rifabutin oder Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und Sofosbuvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV</b>		
Simeprevir (150 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (30 mg einmal täglich)	Simeprevir ↑ $C_{max}$ 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)  Ledipasvir ↑ $C_{max}$ 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Die Konzentrationen von Ledipasvir, Sofosbuvir und Simeprevir sind erhöht, wenn Simeprevir gleichzeitig mit Harvoni angewendet wird. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Simeprevir <sup>h</sup>	Simeprevir ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>c/</sup> Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	Efavirenz ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C <sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)  Emtricitabin ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C <sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)  Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C <sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 25 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabin  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)  ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)  ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)  ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir  ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)  ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)  ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)  ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)  ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)  ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)  ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
Abacavir/ Lamivudin (600 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir  ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)  ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin  ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)  ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)  ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)  ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)  ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)  ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)  ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Abacavir/ Lamivudin erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN</b>		
Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15)  ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20)  ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40)  ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05)  ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19)  ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29)  ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Atazanavir erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Atazanavir/Ritonavir siehe unten.</p>
<p>Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 mg/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich)<sup>c</sup>/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)<sup>c, d</sup></p> <p>Gleichzeitig angewendet<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14)  ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37)  ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05)  ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin  ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)  ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir  ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58)  ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84)  ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21)  ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15)  ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007  ↑ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23)  ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36)  ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Bei Anwendung mit Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Konzentrationen von Atazanavir sind ebenfalls erhöht, verbunden mit einem Risiko für erhöhte Bilirubin-Spiegel/Ikterus. Dieses Risiko ist noch höher, wenn im Rahmen der HCV-Behandlung Ribavirin angewendet wird.</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)  ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)  ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)  ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)  ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder (durch Ritonavir geboostertem) Darunavir erforderlich.</p> <p>Zur Kombination von Tenofovir/Emtricitabin + Darunavir/Ritonavir siehe unten.</p>
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)	<p>Darunavir  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)  ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)  ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<p>Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 mg/ 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich)<sup>c</sup>/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)<sup>c, d</sup></p> <p>Gleichzeitig angewendet<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↑ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↑ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Bei Anwendung mit Darunavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat bewirkte Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Lopinavir, geboostert durch Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat</p>	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Bei Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Tipranavir, geboostert durch Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induktion des P-gp)	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und (durch Ritonavir geboostertem) Tipranavir zu einer niedrigeren Konzentration von Ledipasvir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Harvoni führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN</b>		
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasvir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Raltegravir erforderlich.
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg einmal täglich)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>c</sup> / Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>c</sup>	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p><i>Erwartung:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Beobachtet:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Bei Anwendung mit Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat ist zu erwarten, dass Harvoni einen Anstieg der Konzentration von Tenofovir bewirkt.</p> <p>Die Sicherheit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit Harvoni und einem pharmakokinetischen Verstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) ist nicht erwiesen.</p> <p>Die Kombination sollte mit Vorsicht und unter häufiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p><i>Erwartung:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
Johanniskraut	<p>Wechselwirkungen nicht untersucht.</p> <p><i>Erwartung:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007</p> <p>(Induktion des P-gp)</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>		
Rosuvastatin <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatin (Hemmung der Wirkstofftransporter OATP und BCRP)	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin (mehrfache Erhöhung der AUC) führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse einhergeht. Die gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Pravastatin <sup>g</sup>	↑ Pravastatin	Eine gleichzeitige Anwendung von Harvoni und Pravastatin kann zu einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Pravastatin führen, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einhergeht. Eine klinische und biochemische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen; eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).
Andere Statine	<i>Erwartung:</i> ↑ Statine	Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Harvoni sollte die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden, sowie eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ledipasvir	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>R-Methadon ↔ <math>C_{max}</math> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ <math>C_{min}</math> 0,94 (0,77; 1,14)</p> <p>S-Methadon ↔ <math>C_{max}</math> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ <math>C_{min}</math> 0,95 (0,74; 1,22)</p> <p>Sofosbuvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ <math>C_{max}</math> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin <sup>g</sup>	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporin	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Ciclosporin erforderlich.
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>h</sup>	Ciclosporin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Wechselwirkungen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↔ Ledipasvir	Es ist keine Dosisanpassung von Harvoni oder Tacrolimus erforderlich.
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis)/ Sofosbuvir (400-mg-Einzeldosis) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/ Ledipasvir (90 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Norelgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Ethinylestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Harvoni
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22)  ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel  ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41)  ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45)  ↑ C<sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Ethinylestradiol  ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36)  ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26)  ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

a. Mittleres Verhältnis (90 %-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt = 1,00.

b. Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.

c. Angewendet als Harvoni.

d. Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143 %.

e. Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.

f. Zeitversetzte Anwendung (12 Stunden Abstand) von Atazanavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Darunavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat und Harvoni führte zu vergleichbaren Ergebnissen.

g. Diese Studie wurde unter gleichzeitiger Anwendung zweier weiterer direkt wirkender antiviralen Wirkstoffe durchgeführt.

h. Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125 %.

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

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

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Ledipasvir und Metabolite von Sofosbuvir in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

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

### Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Harvoni auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von Ledipasvir oder Sofosbuvir auf die Fertilität.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Harvoni und Ribavirin gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe auch Fachinformation von Ribavirin).

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

Harvoni (allein oder in Kombination mit Ribavirin) hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass Erschöpfung bei Patienten unter Ledipasvir/Sofosbuvir häufiger auftrat als unter Placebo. **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation).**

Die höchsten dokumentierten Dosen von Ledipasvir und Sofosbuvir waren 120 mg zweimal täglich über 10 Tage bzw. eine Einzeldosis von 1.200 mg. In diesen Studien mit gesunden Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Harvoni. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit Harvoni umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer bedeutsamen Entfernung von Ledipasvir, da Ledipasvir in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden ist. Der zirkulierende Hauptmetabolit von Sofosbuvir, GS-331007, kann mittels Hämodialyse mit einem Extraktionsverhältnis von 53 % wirksam entfernt werden.

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

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten für alle Patientengruppen. Darüber hinaus gehende Anforderungen für bestimmte Patientengruppen gibt es nicht (1)

### **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.*

*In Annex II Abschnitt B des EPAR ist folgende Bedingung für die Abgabe benannt: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. 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.*

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

### 3.4.4 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.*

Durch den CHMP sind die nachfolgend genannten Maßnahmen als bedeutsam im Zulassungsverfahren klassifiziert und empfohlen worden. Diese spiegeln sich im aktuellen Risk-Management-Plan (RMP) wider und sind im EPAR zur Veröffentlichung vorgesehen. Tabelle 3-20 enthält Angaben zur Umsetzung der Maßnahmen durch Gilead Sciences.

### Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Keine
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-Glykoprotein(Pgp)-Induktoren (Sofosbuvir [SOF], Ledipasvir [LDV])
	Verabreichung von Protonenpumpenhemmern (PPI) (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF + PK-Verstärker (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin (LDV)
	Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin (LDV)
<b>Fehlende Informationen</b>	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen
	Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern
	Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion
	Sicherheit bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz
	Resistenzentwicklung

### Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz- Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-21. Der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
<b>Kategorie 3 (Interventionelle Studien)</b>				
<b>GS-US-337-1115</b>  (früher BP-US-337-0103)  Randomisierte, monozentrische, zweiphasige Open-Label-Einzeldosisstudie im Crossover-Design bei Erwachsenen im Vergleich zu altersgemäßen Formulierungen von LDV/SOF-Kombinationspräparat für Kinder und Jugendliche bei gesunden erwachsenen Probanden	Beurteilung der relativen Bioverfügbarkeit und Sicherheit einer altersgemäßen SOF-Formulierung für Kinder und Jugendliche bei gesunden erwachsenen Freiwilligen	Sicherheit einer altersgemäßen SOF-Formulierung für Kinder und Jugendliche	Geplant	Abschlussbericht  April 2016
<b>GS-US-337-1116</b>  (früher BP-US-337-0104)  Zweiteilige einarmige Open-Label-Studie zur Beurteilung der Pharmakokinetik (PK), Bioverteilung, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF über 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion Genotyp	Beurteilung der PK, Wirksamkeit und Sicherheit von LDV/SOF über 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen	Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Geplant	Abschlussbericht  Juni 2019

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
(GT) 1-6				
<b>GS-US-334-0154-</b>  Open-Label-Studie der Phase 2b von 200 mg oder 400 mg Sofosbuvir + RBV über 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Infektion Genotyp 1 oder 3 und Niereninsuffizienz	Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und PK von SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1 oder 3 und schwerer Nierenfunktionsstörung	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Begonnen	Abschlussbericht  Juli 2017
<b>GS-US-337-0115</b>  Multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir/GS-5885 Kombinationspräparat ± Ribavirin über 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit chronischem Genotyp Hepatitis C-Virus (HCV) und humaner Immundefizienz-Virus (HIV)-1-Koinfektion	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit LDV/SOF ± RBV bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion	Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion	Begonnen	März 2017
<b>GS-US-337-0122</b>  Elektron 2: Multizentrische, Open-Label-Studie der Phase 2 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von sofosbuvirhaltiger	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit sofosbuvirhaltiger Therapie zur Behandlung einer chronischen HCV-	Eine Kohorte wird Informationen zur Sicherheit bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion liefern	Begonnen	Juni 2016

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Therapie zur Behandlung chronischer HCV-Infektion.	Infektion			
<b>GS-US-337-1118</b>  Multizentrische Open-Label-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir/Ledipasvir Kombinationspräparat ± Ribavirin über 12 oder 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, die vorher in einer von Gilead gesponsorten HCV-Behandlungsstudie teilgenommen hatten	Bestimmung der Wirksamkeit von SOF/LDV ± RBV und zur Beurteilung der Entstehung viraler Resistenz zu LDV und SOF während der Behandlung und nach Behandlungsabbruch	Sicherheit, Wirksamkeit und Resistenzentwicklung	Begonnen	Januar 2017
<b>GS-XX-XXX-XXXX</b>  Eine klinische Studie zur Beurteilung des Effekts von LDV auf eine Midazolam CYP3A Probe	Beurteilung des Effekts von LDV auf eine CYP3A Arzneimittel-probe	Arzneimittelwechsel-wirkung	Geplant	Noch unbestimmt
<b>Kategorie 3 (Nicht interventionelle Studien)</b>				
<b>BP-US-337-1117</b>  5-Jahres-Nachbeobachtungsstudie bei Kindern und Jugendlichen aus der Studie GS-US-337-1116 (früher	Beurteilung des Wachstums, der Entwicklung und von virologischen Rückfällen bei Jugendlichen und Kindern, die in Studie GS-US-337-1116 mit LDV/SOF behandelt	Wachstum Langzeitsicherheit	Geplant	März 2024

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
BP-US-337-0104)	wurden			
<b>GS-US-248-0123</b> –  Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von Patienten, die keine nachhaltige virologische Antwort in Gilead gesponsorten Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion, erhalten haben.	Beurteilung der HCV Virussequenzen und Langlebigkeit oder Entwicklung therapiebedingter viraler Mutationen bei Patienten, die nach Behandlung mit einer, ein orales antivirales Gilead-Präparat enthaltenden Therapie im Rahmen einer früheren von Gilead gesponsorten Hepatitis-C-Studie keine nachhaltige virologische Antwort erhalten haben	Resistenzentwicklung	Begonnen	Juli 2020
<b>GS-XX-XXX-XXXX</b> –  Eine zukünftige Anwendungsbeobachtungsstudie von LDV/SOF bei Erwachsenen mit HCV/HIV-Koinfektion ist geplant	Charakterisierung der Häufigkeit von gleichzeitiger Anwendung von LDV/SOF + TDF + PK-Verstärker nach der Zulassung bei erwachsenen HCV/HIV-koinfizierten Patienten und den renalen Nebenwirkungsraten	HCV/HIV-Koinfektion	Geplant	Noch unbestimmt

### Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu LDV/SOF nach der Zulassung geplant.

### Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Tabelle 3-22. Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken P-gp-Induktoren (LDV, SOF)	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitte 4.4 und 4.5) enthält die Angabe, dass starke P-gp-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) nicht zusammen mit LDV/SOF angewendet werden sollten aufgrund des Potentials einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von LDV/SOF, wodurch die therapeutische Wirkung von LDV/SOF vermindert werden kann. Johanniskraut, ein starker P-gp-Induktor ist kontraindiziert in Abschnitt 4.3.	Keine
Anwendung von Protonenpumpenhemmern (LDV)	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitt 4.5) enthält Angaben über die maximale Dosis und den Zeitpunkt bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenhemmern (PPI) mit LDV/SOF, da ein Potential einer Verringerung der LDV Plasmakonzentration besteht, wodurch die therapeutische Wirkung von LDV/SOF vermindert werden kann.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit TDF + PK-Verstärker (LDV)	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitte 4.4 und 4.5) enthält die Angabe, wie LDV/SOF zusammen mit TDF + PK-Verstärker angewendet, die Tenofovirkonzentration erhöht, dass die Sicherheit nicht nachgewiesen ist, dass Risiken und Nutzen besonders bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung zu berücksichtigen sind, dass tenofovirassoziierte Nebenwirkungen zu überwachen sind, und Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion den Fachinformationen von Viread, Truvada oder Stribild zu entnehmen	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	sind.	
Arzneimittelwechselwirkungen mit Rosuvastatin (LDV)	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitte 4.3 und 4.5) enthält die Angabe, dass die Anwendung von Rosuvastatin mit LDV/SOF kontraindiziert ist aufgrund des Potentials einer signifikanten Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen mit Digoxin (LDV)	Die Fachinformation (SmPC; Abschnitt 4.5) enthält die Angabe, dass bei gleichzeitiger Anwendung von LDV/SOF und Digoxin Vorsicht geboten ist aufgrund des Potentials eines Anstiegs der Konzentration von Digoxin, und dass eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen wird.	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2) enthält die Angaben, dass die PK, Sicherheit und Wirksamkeit von LDV/SOF bei pädiatrischen Patienten bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen, die eine Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche <18 Jahren zulassen.	Keine
Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern	Die Fachinformation enthält die Angaben, dass als Vorsichtsmaßnahme eine Anwendung von LDV/SOF während der Schwangerschaft vermieden werden soll und dass LDV/SOF nicht während der Stillzeit angewendet werden soll.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2) enthält Warnhinweise und Angaben zur Anwendung von LDV/SOF mit vielen antiviralen Mittel gegen HIV. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung für diese	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Patientenpopulation zu diesem Zeitpunkt als notwendig erachtet. Die Notwendigkeit für Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse der laufenden Studien zur Verfügung stehen.	
Sicherheit bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen. Es werden keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung für diese Patientenpopulation als notwendig erachtet. Die Notwendigkeit für Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer Kohorte einer klinischen Studie oder von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten vorliegen.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Die Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2) enthält die Angabe, dass keine Dosisanpassung von LDV/SOF bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung notwendig ist und dass die Sicherheit von LDV/SOF nicht untersucht wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD).	Keine
Resistenzentwicklung	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthält die Angabe, dass bei Patienten, bei denen die Behandlung mit LDV/SOF versagt hat, in den meisten Fällen eine Selektion von NS5A-Resistenzmutationen zu beobachten ist, die die Empfindlichkeit gegenüber LDV erheblich reduzieren. Begrenzte Daten weisen darauf hin, dass sich	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
	solche NS5A Mutationen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht zurückbilden. Die Wirksamkeit von LDV als Teil einer Wiederbehandlung von Patienten mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, wurde nicht untersucht. Die Notwendigkeit für Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet sobald die Ergebnisse von Studien oder von routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten vorliegen.	

*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.*

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der (1, 2) 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. Gilead. Fachinfo HARVONI® 90 mg/400 mg Filmtabletten, Stand: Nov 2014 [cited 2014 Nov 06].
2. Gilead. Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Risk Management Plan for the EU Version 1.0. 2014.