

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

*Dasabuvir (Exviera<sup>®</sup>)*

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

**Modul 3 A**

*Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	78
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	97
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	137
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	141
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	149
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	150
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	151
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	151
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	181
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	182
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	182
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	190
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	191
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	191

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Identifizierte, evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation .....	15
Tabelle 3-2: Grading/Staging nach Ishak-Score .....	25
Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score .....	27
Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score .....	27
Tabelle 3-5: Virologisches Ansprechen auf eine Therapie .....	30
Tabelle 3-6: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern .....	36
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen .....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (diagnostizierte Patienten mit chronischer HC) .....	41
Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung (Stand 31. Dezember 2013) .....	43
Tabelle 3-10: Anteil der GKV-Patienten mit Genotyp-1b und -1a nach Vorbehandlungsstatus und Zirrhose aufgetrennt .....	46
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	48
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	98
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	99
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	117
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	118
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	138
Tabelle 3-20: Zielpopulation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (Komorbiditäten), Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteile .....	144

Tabelle 3-21: Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (Komorbiditäten), Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteile .....	144
Tabelle 3-22: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile - Zielpopulation .....	147
Tabelle 3-23: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile -Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen.....	147
Tabelle 3-24: Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Exviera nach Patientenpopulation .....	152
Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen Exviera mit OBV/PTV/r und anderen Arzneimitteln.....	161
Tabelle 3-26: Nebenwirkungen, die für Exviera in Kombination mit OBV/PTV/r oder OBV/PTV/r und RBV ermittelt wurden.....	178
Tabelle 3-27: Ausgewählte während der Behandlung aufgetretene Auffälligkeiten bei Laborparametern .....	179
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	183
Tabelle 3-29: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan.....	188

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: An das RKI übermittelte Hepatitis C-Diagnosen pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland 2001 - 2013.....	37
Abbildung 2: An das RKI übermittelte Hepatitis C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2013 .....	38
Abbildung 3: Anteile der Genotypen innerhalb der cHCV-Infektion.....	44
Abbildung 4: Natürlicher Verlauf einer HCV-Infektion.....	45
Abbildung 5: Gründe für Lebertransplantation in den USA 1992 - 2007.....	47

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aHC	Akute Hepatitis C
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCRP	Brustkrebs-Resistenz-Protein
BGS98	Bundes-Gesundheitssurvey 1998
BOC	Boceprevir
BSEP-Inhibitor	Bile Salt Export Pump-Inhibitor (Gallensalz-Export-Pumpen-Inhibitor)
BT	Break-through (Durchbruch)
cHC	chronische Hepatitis C
cHCV-Infektion	chronische Hepatitis C-Virus-Infektion
CTP-Score	Child-Turcotte-Pugh-Score
CYP	Cytochrom P450
DAA	Direct Acting Antiviral Agent (direkt antiviral wirkendes Agens)
DCV	Daclatasvir
DDD	Defined Daily Dose
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle)
DSV	Dasabuvir (ABT-333)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EVR	Early Virological Response (Frühes virologisches Ansprechen)
FDA	Food and Drug Administration
ft4	freies Thyroxin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HAI	Histological Activity Index

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Leberzellkarzinom)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
IFN	Interferon
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
i. v.	intravenös
LDV	Ledipasvir
MATE	Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Proteine
MELD-Score	Model of End Stage Liver Disease-Score
MRP-Inhibitor	Multidrug Resistance-Protein-Inhibitor
NR	Non-Response (Fehlendes Therapieansprechen)
OAT	Organic-Anion-Transporter (organische Anionen Transporter)
OATP	organische Anionen Transporter-Polypeptid
OBV	Ombitasvir (ABT-267)
OCT	Organic-Cation-Transporter (organische Kationen Transporter)
PASS	Post-Authorisation Safety Study (Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
peg-IFN	pegyliertes Interferon
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Proteaseinhibitor
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
PTV	Paritaprevir (ABT-450)
RKI	Robert Koch-Institut
r	Ritonavir
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RBV	Ribavirin
RVR	Rapid Virological Response (Rasches virologisches Ansprechen)
TSH	Thyrotropin
SGB	Sozialgesetzbuch
SMV	Simeprevir
SNP	Single nucleotid polymorphism (Einzel-Nukleotid-Polymorphismus)
SOF	Sofosbuvir
SVR	Sustained Virological Response (dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR <sub>12</sub>	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 12 Wochen
SVR <sub>24</sub>	dauerhaftes virologisches Ansprechen nach 24 Wochen
TCCE	Transplant Committee of the Council of Europe
TVR	Telaprevir
UGT1A1	Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
ULN	Upper Limit of Normal (oberer normaler Grenzwert)
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.*

Der NS5B-Inhibitor Dasabuvir (DSV; Exviera<sup>®</sup>) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (cHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1].

Diese generische Formulierung wird in der Fachinformation durch die Nennung von Dosierungsempfehlungen für spezifische Populationen im Abschnitt 4.2 der Fachinformation, näher definiert. Des Weiteren erfolgt die Ergänzung, dass die spezifische Aktivität von DSV gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis C-Virus (HCV) den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Fachinformation zu entnehmen ist.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV wurden in Kombination mit Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir (PTV)/Ritonavir (r) (Viekirax<sup>®</sup>) - OBV/PTV/r+DSV - mit oder ohne Ribavirin (RBV) nachgewiesen. Die Anwendung von DSV zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden [1].

Gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) sollte DSV nicht zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die mit einem anderen Genotyp als Genotyp-1 infiziert sind [1]. Das Anwendungsgebiet von DSV umfasst neben unvorbehandelten und vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose ebenso Subpopulationen von besonderem therapeutischen Interesse, wie Patienten nach Lebertransplantation (Studie M12-999 [CORAL-I]) und Patienten mit HCV-humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Ko-Infektion (Studie M14-004 [TURQUOISE-I]).

Generell wird DSV mit OBV/PTV/r und RBV kombiniert. Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (OBV/PTV/r+DSV ±RBV) [1].

Entsprechend der näheren Erläuterung des Anwendungsgebiets gemäß Informationen aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation, sieht AbbVie folgende Patientenpopulationen innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes von DSV:

- Patienten mit cHC vom Genotyp-1 (ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose)

Für die Nutzenbewertung wird in dem vorliegenden Dossier differenziert zwischen therapierelevanten Patientengruppen, wie z. B. unvorbehandelten Patienten oder vorbehandelten Patienten und entsprechend Fachinformation zwischen besonderen Patientengruppen, wie Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion sowie Patienten mit verschiedenen Subgenotypen (1a oder 1b) des HCV (siehe Modul 4 Abschnitt 4.2.1 Fragestellung).

Für die therapierelevanten Patientengruppen mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion ergeben sich folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT):

- Subgenotyp-1b, ohne Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt): Telaprevir (TVR)+pegyliertes Interferon (peg-IFN)/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
- Subgenotyp-1a, ohne Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt): TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
- Subgenotyp-1b, mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt): peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
- Subgenotyp-1b, mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt): TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)
- Subgenotyp-1a, mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt): peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
- Subgenotyp-1a, mit kompensierter Zirrhose (vorbehandelt): TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie (TVR+peg-IFN/RBV)

Für die therapierelevanten Patientengruppen mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion besondere Populationen ergeben sich folgende zVT:

- Genotyp-1, Patienten nach Lebertransplantation: peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)
- Genotyp-1, Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion: peg-IFN/RBV Dual-Therapie (peg-IFN/RBV)

### **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).*

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

Am 14. Februar 2014 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-118) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu der Wirkstoffkombination OBV/PTV/r+DSV für das Anwendungsgebiet cHC Genotyp-1 statt [2]. Weitere Anwendungsgebiete waren AbbVie zum damaligen Zeitpunkt noch unbekannt bzw. nicht abzusehen.

Der G-BA legte für das oben genannte Anwendungsgebiet folgende zVT fest:

### Unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten

- *„Für therapienaive und therapieerfahrene<sup>1</sup> Patienten die dual-Therapie (Kombination aus Peginterferon und Ribavirin) oder die Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir) und Peginterferon und Ribavirin) [2].“*

### Unvorbehandelte Patienten mit Zirrhose

- *„Für therapienaive Patienten mit Zirrhose belegen die bisherigen Daten keine Überlegenheit der Triple-Therapie. Deshalb ist in diesen Situationen die duale Therapie als zVT anzusehen [2].“*

Mit der Wahl der peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT für unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose und der Wahl der TVR+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapie für unvorbehandelte bzw. vorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose und vorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (siehe Abschnitt 3.1.1) folgt AbbVie den Empfehlungen des G-BA.

### **Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen**

Für die besondere Population der Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation erfolgte keine Festlegung der zVT durch den G-BA (siehe Herleitung zVT Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen), da dieses Anwendungsgebiet zum damaligen Zeitpunkt noch nicht abgeschätzt werden konnte.

Für die besondere Patientengruppe der HCV-HIV-Ko-Infizierten wurde vom G-BA folgende zVT vergeben:

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

- *„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 [2].“*

AbbVie folgt auch hier dem Vorschlag des G-BA und wählt für diese besondere Population der HCV-HIV-ko-infizierten Genotyp-1-Patienten die peg-IFN/RBV Dual-Therapie als zVT.

*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*

---

<sup>1</sup> In dem vorliegenden Dossier werden therapienaive Patienten als unvorbehandelte Patienten bezeichnet und therapieerfahrene Patienten als vorbehandelte Patienten.

*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.*

## **Herleitung zVT Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion, besondere Populationen**

### ***Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation***

Während des Beratungsgesprächs vom 14. Februar 2014 zur Wirkstoffkombination OBV/PTV/r+DSV für das Anwendungsgebiet cHC Genotyp-1 (Beratungsanforderung 2013-B-118) wurde keine zVT für die besondere Patientengruppe der Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation festgelegt. Die nachfolgende Ableitung der zVT basiert auf den Kriterien des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung:

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.

Nach der aktuellen Verfahrensordnung [3] entfällt das 5. Kriterium „wirtschaftlichere Therapie“ und wird daher im Folgenden nicht beachtet.

#### *Zu Kriterium 1:*

Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit cHC vom Genotyp-1:

- Interferone: IFN-alfa-2a [4], IFN-alfa-2b [5], peg-IFN-alfa-2a [6], peg-IFN-alfa-2b [7]
- Ribavirin (nur in Kombination mit einem IFN): [8, 9]
- Direkt antiviral wirkende Agentien (DAA): Boceprevir (BOC) [10], TVR [11], Sofosbuvir (SOF) [12], Simeprevir (SMV) [13], Daclatasvir (DCV) [14], Ledipasvir (LDV/SOF) [15]

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit dieser Medikamente, mit Ausnahme des erst kürzlich in Fixkombination mit SOF zugelassenen LDV (LDV/SOF), wurde bei Patienten nach einer Lebertransplantation bisher nicht bzw. nur unzureichend untersucht [6-14].

*Zu Kriterium 2:*

Prinzipiell stellt eine cHC unter Berücksichtigung der Kontraindikationen eine Erkrankung dar, die nur durch eine antivirale medikamentöse Therapie behandelt werden kann [16]. Eine nichtmedikamentöse Behandlung von HCV-Patienten kommt daher nicht in Frage.

*Zu Kriterium 3:*

Für die DAA BOC, TVR, SOF sowie SMV liegen positive Nutzenbewertungen des G-BA vor: BOC und TVR erhielten (für die Kombination mit peg-IFN+RBV) beide einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>2</sup> für vorbehandelte und unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose [17, 18]. SOF in Kombination mit pegIFN+RBV (oder bei Interferonunverträglichkeit nur mit RBV) erhielt einen geringen Zusatznutzen für unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose sowie unvorbehandelte Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose und HCV-HIV-ko-infizierte Patienten (unvorbehandelt/vorbehandelt; Genotyp 1 - 6). Der G-BA Beschluss wurde auf zwei Jahre befristet [19]. Prinzipiell kommen Medikamente mit einem befristeten Zusatznutzen als zVT nicht in Frage [20]. SMV erhielt (für die Kombination mit peg-IFN+RBV) einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für unvorbehandelte Patienten mit und ohne Zirrhose sowie für vorbehandelte Patienten (Relapser und vorherige Non-Responder) und einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für unvorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose) sowie vorbehandelte Patienten (Relapser ohne Zirrhose) mit HCV-HIV-Ko-Infektion (Genotyp-1 und -4) [21].

*Zu Kriterium 4:*

Zur Überprüfung der aktuellen Therapieempfehlungen zur Behandlung von Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation wurden im September 2014 eine Leitlinienrecherche in MEDLINE, Cochrane und EMBASE auf der OVID-Plattform sowie eine Handsuche in separaten Leitliniendatenbanken (<http://www.g-i-n.net/>) und bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern (<http://www.awmf.org/>, <http://www.who.int/en/>) durchgeführt.

Da sich mit der Zulassung der beiden Proteaseinhibitoren (PI) BOC und TVR im Jahr 2011 die Therapiemöglichkeiten grundsätzlich veränderten [22], wurde die OVID-Suche auf Artikel ab dem Jahr 2011 eingeschränkt. Zuvor gab es nur eine IFN- bzw. peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie als einzige Therapieoption. Die verwendete Suchstrategie sowie das Flussdiagramm der Rechercheergebnisse der OVID- und der Handsuche können dem in Modul 5 beiliegenden Dokument [23] entnommen werden.

Tabelle 3-1 fasst die Therapieempfehlungen der Leitlinienrecherche für die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation zusammen. Für diese Patientengruppe wird von den Leitlinien überwiegend eine Therapie mit peg-IFN/RBV empfohlen (siehe Tabelle 3-1). Vereinzelt wird auch eine Kombinationstherapie mit den in

---

<sup>2</sup> Der Zusatznutzen liegt zwischen den Größenordnungen gering und erheblich.

2014 neu zugelassenen DAA SOF, SMV sowie DCV empfohlen: SOF und RBV [24], SOF und peg-IFN/RBV [24], SOF und SMV ±RBV [24, 25] sowie SOF und DCV ±RBV [24, 25].

Tabelle 3-1: Identifizierte, evidenzbasierte Leitlinien für die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation

Leitlinie	Empfehlung
<p>Deutsche S3-Leitlinie [16]: Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012 Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis C Virus (HCV) Infection: The German Guidelines on the Management of HCV Infection</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Therapie sollte mit peg-IFN in Kombination mit RBV erfolgen (B).</li> <li>• Die Gabe von Erythropoetin kann bei transplantierten Patienten mit einer symptomatischen Anämie bei einer kombinierten IFN-alfa/RBV-Therapie sinnvoll sein, um eine reguläre RBV-Dosis verabreichen zu können (C).</li> <li>• Eine Therapie mit IFN bei einem transplantierten Patienten sollte engmaschig bezüglich einer Abstoßung oder anderer Komplikationen überwacht werden.</li> </ul>
<p>Addendum der deutschen S3-Leitlinie [24]: Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C Addendum zur Hepatitis C Leitlinie</p>	<p>Für Patienten vor und nach Lebertransplantation bzw. mit dekompensierter Leberzirrhose werden unter Berücksichtigung der Interferonverträglichkeit (siehe Erläuterungen Addendum) folgende Therapieoptionen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF plus RBV (Evidenzgrad IIb).</li> <li>• SOF, peg-IFN und RBV für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb).</li> <li>• SOF plus SMV ±RBV für 12 - 24 Wochen (Evidenzgrad IIb bzw. V; siehe Addendum).</li> <li>• SOF plus DCV ±RBV für 24 Wochen (Evidenzgrad V).</li> </ul>
<p>Deutsche Expertenempfehlung zur Triple-Therapie [26]: Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir Expert Opinion on Boceprevir- and Telaprevir-Based Triple Therapies of Chronic Hepatitis C</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Einsatz von BOC und TVR bei Patienten nach Organtransplantation und insbesondere nach Lebertransplantation liegen bisher keine Daten vor. Klinische Studien sind in Vorbereitung.</li> </ul>
<p>Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) [27]: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, bei denen nach einer Transplantation erneut eine HCV-Infektion auftritt, sollten, nachdem sich eine cHC etabliert hat und histologisch bestätigt wurde, therapiert werden (Empfehlungsgrad B2).</li> <li>• Bei GT-1-Patienten kann eine PI-basierte Triple-Therapie verwendet werden. Eine regelmäßige Überwachung und eine Dosisanpassung von Tacrolimus und Ciclosporin sind hierbei erforderlich (Empfehlungsgrad B1).</li> </ul>
<p>Empfehlung der European Association for the Study of the Liver (EASL) [25]: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach einer Lebertransplantation mit einer HCV-Infektion vom GT-1, -3, -4, -5 oder -6 können mit SOF und DCV für 12 - 24 Wochen mit oder ohne RBV behandelt werden (Empfehlungsgrad B1).</li> </ul>

Leitlinie	Empfehlung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach einer Lebertransplantation mit einer HCV-Infektion vom GT-1 oder -4 können mit SOF und SMV für 12 - 24 Wochen mit oder ohne RBV behandelt werden (Empfehlungsgrad B1).</li> </ul>
<p>Leitlinie der French Association for the Study of the Liver (AFEF) [28]: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit einer Organtransplantation, Dialyse oder HIV-Ko-Infektion kann eine Behandlung mit der Triple-Therapie (BOC, TVR) außerhalb spezialisierter Zentren nicht in Betracht gezogen werden. Wenn möglich sollte die Gabe im Zusammenhang einer Studie erfolgen (A2, not submitted for vote).</li> </ul>
<p>Leitlinie der Italian Association for the Study of the Liver (AISF) [29]: Triple therapy with first-generation Protease Inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Behandlung mit der Triple-Therapie mit BOC oder TVR sollte bei Patienten nach einer Lebertransplantation mit erneuter Hepatitis C (Fibrostadium <math>\geq</math>F2) in Erwägung gezogen werden (B1).</li> <li>• Die Therapie sollte unter strenger Überwachung erfolgen (A1).</li> </ul>
<p>Consensus Recommendation der Spanish society of liver transplantation (SETH) [30]: Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Behandlung besteht aus peg-IFN/RBV für 48 - 52 Wochen.</li> <li>• PI (BOC und TVR) sollten nicht bei Lebertransplantierten verwendet werden (Ausnahme Studien), da sie noch nicht getestet wurden.</li> <li>• Die antivirale Behandlung von Patienten nach einer Lebertransplantation wird mit den gleichen Medikamenten durchgeführt, die auch bei immunkompetenten Patienten verwendet werden. Dauer, Dosis, frühere Stoppregeln und/oder die Verwendung von Wachstumsfaktoren können sich unterscheiden (Klasse I, Level A).</li> </ul>
<p>Leitlinie der British Association of Sexual Health and HIV (BASHH) [31]: United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatitides A, B &amp; C 2008: Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Information enthalten.</li> </ul>
<p>Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [32]: SIGN 133 Management of hepatitis C - A national clinical guideline</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach einer Lebertransplantation mit erneuter HCV-Infektion sollten therapiert werden, um eine Eradikation des HCV zu erreichen (D).</li> </ul>
<p>Update Swedish Consensus Recommendations [33]: Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: Update Swedish consensus recommendations</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebertransplantierte Patienten mit GT-1 oder -4 sollten mit der Kombinationstherapie peg-IFN und RBV für 48 Wochen therapiert werden (Empfehlungsgrad B2).</li> </ul>
<p>Leitlinie der World Health Organization (WHO) [34]: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es werden keine Empfehlungen zu Patienten mit HCV-GT-1-Infektion nach einer Lebertransplantation gegeben.</li> </ul>

Leitlinie	Empfehlung
<p>Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [35]: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peg-IFN-alfa mit oder ohne RBV sollte das bevorzugte Regime bei der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion nach einer Lebertransplantation sein (Klasse IIa, Level B).</li> </ul>
<p>Update der Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [36]: An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Behandlung von transplantierten Patienten oder HIV-ko-infizierten Patienten mit BOC oder TVR sollte nur mit Vorsicht und unter strenger klinischer Überwachung durchgeführt werden.</li> </ul>
<p>Empfehlungen des Departments of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office [37]: Update on the Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, bei denen nach einer Lebertransplantation eine chronische HCV-Erkrankung histologisch festgestellt wurde, kann eine Therapie mit peg-IFN/RBV für 48 Wochen in Betracht kommen (Klasse IIa, Level B).</li> </ul>
<p>Consensus Statement der Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) [38]: APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine präventive Therapie nach einer Lebertransplantation bei Patienten mit einer erneuten Hepatitis C-Infektion (&lt;6 Monate nach Transplantation) sollte nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen (II-2).</li> <li>• Die Behandlung einer etablierten Reinfektion (&gt;6 Monate nach Transplantation) sollte bei Patienten mit schwerer Erkrankung in Betracht gezogen werden. Die bevorzugte Behandlung ist peg-IFN/RBV für mindestens 48 Wochen (I).</li> </ul>
<p>Leitlinie der Canadian Association for the Study of the Liver (CASL) [39]: An update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bis genügend Daten vorliegen, sollte die Gruppe der besonderen Populationen (z. B. Patienten mit dekompensierter Zirrhose, Patienten nach einer Lebertransplantation und HIV-HCV-ko-infizierte Patienten) mit der Triple-Therapie (BOC, TVR) nur in erfahrenen Zentren behandelt werden.</li> </ul>
<p>Leitlinien-Update der Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) [40]: An update on the management of hepatitis C: guidelines for the protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die empfohlene Therapie von Patienten nach einer Lebertransplantation ist peg-IFN/RBV für 48 - 52 Wochen unabhängig vom GT (Klasse 1, Level A).</li> </ul>
<p>Leitlinie der Korean Association for the Study of the Liver (KASL) [41]: KASL clinical practice guidelines: Management of Hepatitis C</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten nach einer Lebertransplantation, bei denen eine erneute Infektion histologisch bestätigt wurde, wird eine Behandlung empfohlen (B1).</li> <li>• Das Behandlungsregime kann entweder eine Kombination aus peg-IFN-alfa und RBV sein oder eine Monotherapie mit peg-IFN-alfa (B2).</li> </ul>
<p>Leitlinie der Saudi Association for the Study of Liver (SASLT) [42]: SASLT Practice Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: Summary of Recommendations</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, bei denen nach einer Lebertransplantation eine cHC histologisch bestätigt wurde, sollte vorsichtig eine Therapie von einem erfahrenen Arzt erfolgen (Grad A).</li> </ul>
<p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; cHC: chronische Hepatitis C; DCV: Daclatasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir</p>	

### Fazit

Nach Berücksichtigung aller Kriterien des 5. Kapitels § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung [3] sieht AbbVie die peg-IFN/RBV Dual-Therapie für Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation als die geeignete zVT an.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die bei der Recherche über die OVID-Plattform (seit 2011) bzw. der Suche in den Leitliniendatenbanken/fachübergreifenden Leitlinienanbietern identifizierten Leitlinien, die für die Herleitung der aktuellen Therapieempfehlungen für Genotyp-1-Patienten nach einer Lebertransplantation herangezogen wurden, können Tabelle 3-1 entnommen werden.

Die verwendeten Suchstrategien zu der Leitlinienrecherche können dem in Modul 5 hinterlegten Dokument entnommen werden [23].

Die Bewertungen des G-BA zu den einzelnen DAA wurden von der G-BA-Webseite ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) und die Fachinformationen von der Webseite [www.Fachinfo.de](http://www.Fachinfo.de) bezogen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-118. ABT-450/r/ABT-267 & ABT-333 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1). 2014.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO\\_2014-06-19\\_iK-2014-11-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf). [Zugriffsdatum: 03.12.2014].
- [4] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon<sup>®</sup>-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritzen mit Injektionslösung (Interferon-alfa 2a). Stand: Mai 2014.
- [5] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation IntronA<sup>®</sup> 18, 30, 60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon-alfa 2b). Stand: November 2013.

- [6] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys® 90 µg, 135 µg, 180 µg Fertigspritzen oder 135 µg, 180 µg Fertigpen mit Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2a). Stand: April 2014.
- [7] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Mai 2014.
- [8] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [9] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol® 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [10] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: August 2014.
- [11] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2014.
- [12] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: April 2014.
- [13] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio® 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: Juni 2014.
- [14] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza® 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: August 2014.
- [15] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: November 2014.
- [16] 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.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Telaprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01\\_AM-RL-XII\\_Boceprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofobuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofobuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -

- Dabrafenib. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib\\_2013-10-01-D-076\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_ZD.pdf). [Zugriffsdatum: 19.09.2014].
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Simeprevir. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20\\_AM-RL-XII\\_Simeprevir\\_2014-06-01-D-113\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3006/2014-11-20_AM-RL-XII_Simeprevir_2014-06-01-D-113_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 21.11.2014].
- [22] Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:427-49.
- [23] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Systematische Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "Patienten mit cHC vom Genotyp-1 oder -4 nach einer Lebertransplantation". 2014.
- [24] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hüppe D, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: Addendum zur Hepatitis C Leitlinie. 2014. Verfügbar unter: [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). [Zugriffsdatum: 24.09.2014].
- [25] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(2):373-95.
- [26] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.
- [27] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
- [28] Leroy V, Serfaty L, Bourliere M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int.* 2012;32(10):1477-92.
- [29] Italian Association for the Study of the Liver, Coco B, Caraceni P, Aghemo A, Bitetto D, Bruno R, et al. Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2014;46(1):18-24.
- [30] Berenguer M, Charco R, Manuel Pascasio J, Ignacio Herrero J. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int.* 2012;32(5):712-31.
- [31] British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom National Guideline on the Management of the Viral Hepatides A, B & C 2008: Clinical Effectiveness Group British Association of Sexual Health and HIV. 2008. Verfügbar unter: <http://www.bashh.org/documents/1927.pdf>. [Zugriffsdatum: 25.09.2014].
- [32] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 133: Management of hepatitis C - A national clinical guideline. 2013. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>. [Zugriffsdatum: 30.10.2013].
- [33] Lagging M, Duberg AS, Wejstal R, Weiland O, Lindh M, Aleman S, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in adults and children: updated Swedish consensus recommendations. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(7):502-21.

- [34] World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Verfügbar unter: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1). [Zugriffsdatum: 12.09.2014].
- [35] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
- [36] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433-44.
- [37] Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(5):669-89.
- [38] Omata M, Kanda T, Yu M-L, Yokosuka O, Lim S-G, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int*. 2012;6:409-35.
- [39] Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(6):359-75.
- [40] Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Bessone F, Daruich J, Sanchez-Avila JF, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol*. 2013;12(Suppl 2):3-35.
- [41] Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2014;20(2):89-136.
- [42] Alghamdi AS, Sanai FM, Ismail M, Alghamdi H, Alswat K, Alqutub A, et al. SASLT practice guidelines for the management of hepatitis C virus infection: summary of recommendations. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(5):293-8.

## 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.*

Hepatitis C (HC) ist eine durch das HCV verursachte Entzündung der Leber. Weltweit haben ca. 160 Millionen Menschen eine chronische Hepatitis C-Virus (cHCV)-Infektion [1]. Geschätzte drei bis vier Millionen Menschen infizieren sich jährlich weltweit mit diesem Virus [2]. Das HCV ist ein im Durchmesser 40 - 60 nm großes, behülltes, einzelsträngiges Ribonukleinsäure (RNA)-Virus [3], das erstmals 1989 beschrieben wurde [4]. Aufgrund seiner hohen Replikationsrate besitzt es eine ausgeprägte genetische Variabilität [2]. Es sind sechs Hauptgenotypen (Genotyp 1 - 6) des Virus mit 80 Subtypen (z. B. Genotyp-1a und -1b) bekannt [5]. Die Verteilung der Genotypen ist geografisch unterschiedlich und unterscheidet sich in den verschiedenen Altersgruppen der Patienten: So wurden z. B. Genotyp-1b und Genotyp-2 verstärkt bei Personen in einem Alter zwischen 50 - 70 Jahren festgestellt und Genotyp-1a sowie Genotyp-3a verstärkt bei jüngeren Personen [6]. Infektionen mit den Genotypen-1, -2 und -3 treten vorwiegend in Europa und in den USA auf, wobei der Genotyp-1 der verbreitetste Genotyp in Europa ist [5]. Es ist jedoch eine Wandlung dieser regionalen Unterschiede zu beobachten: In Deutschland nahm innerhalb der Jahre 2003 - 2005 der Anteil von Genotyp-1-HCV-Infektionen ab und der Anteil von Genotyp-2- und -3-HCV-Infektionen zu [7]. Auch bei Genotyp-4 sind geografische Veränderungen zu beobachten: Gewöhnlich kommt der Genotyp-4 im mittleren Osten und in Afrika vor, er hat aber mittlerweile auch in diverse europäische Länder gestreut (insbesondere Italien, Frankreich, Griechenland und Spanien) [8]. Ältere Daten legen nahe, dass der Genotyp selbst keinen wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der cHCV-Infektion hat [9]. Aktuellere Daten dagegen deuten darauf hin, dass der Progress der Fibrose bei Genotyp-3-Patienten beschleunigt zu sein scheint [10] bzw. Genotyp-3-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, eine Zirrhose und ein Leberzellkarzinom (HCC) zu entwickeln [11]. Für die Wahl der Therapie ist der Genotyp entscheidend, da die Genotypen unterschiedlich auf bestimmte Therapien ansprechen: So sprechen z. B. Genotyp-1- und -4-Infizierte im Allgemeinen schlechter auf eine IFN-basierte Therapie an als Patienten mit Genotyp-2 oder -3 [12]. Auch innerhalb der Genotypen konnten Unterschiede im Ansprechen gezeigt werden: Genotyp-1b-Patienten sprechen besser auf eine IFN-basierte Therapie (peg-IFN/RBV; TVR+peg-IFN/RBV) an, als Genotyp-1a-Patienten [13, 14]. Aufgrund dieser Unterschiede ist vor Beginn der Behandlung eine genotypische Untersuchung nötig, um so den Patienten eine individuell geeignete Therapie zukommen zu lassen [15]. Die Zulassung von DSV in Kombination mit OBV/PTV/r beschränkt sich auf Patienten mit einer Genotyp-1-cHCV-Infektion, daher wird nachfolgend überwiegend auf den Genotyp-1 eingegangen.

### **Risikogruppen**

HCV wird fast ausschließlich über Blut übertragen, eine Übertragung durch andere Körperflüssigkeiten gilt als unwahrscheinlich [2]. Die wichtigsten Übertragungswege sind daher unsterile Injektionen, invasive medizinische Eingriffe mit kontaminierter Ausrüstung, sowie Bluttransfusionen und die Gabe kontaminierter Blutprodukte [2]. Bis zur Einführung des routinemäßigen Screenings der Blutprodukte in den frühen 1990er Jahren waren in den Industrieländern 70% der Infektionen durch Bluttransfusionen und Nadelstichverletzungen

bedingt [16]. Zu den wichtigsten Risikogruppen zählen daher Personen, die Blut oder Blutprodukte vor der Einführung von HCV-Tests in den 90er Jahren erhalten haben, Drogenkonsumenten, Patienten von invasiven medizinischen, chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen mit unsachgemäß sterilisierten Geräten, Sexualpartner von HCV-infizierten Personen, Kinder von HCV-infizierten Müttern, Personen mit Tätowierungen, Piercings und Akupunkturbehandlungen, die mit unsachgemäß sterilisierten Nadeln/Geräten durchgeführt wurden, sowie Personen die durch Nadelpunktionen mit kontaminierter medizinischer Ausrüstung verletzt wurden [17-19]. Insbesondere die Gruppe der Drogenkonsumenten gilt als stark gefährdet. Bei 87,4% der 2013 in Deutschland gemeldeten Fälle von HCV-Infektionen mit bekanntem Übertragungsweg ist intravenöser (i. v.) Drogenkonsum die wahrscheinliche Infektionsquelle [2]. Des Weiteren werden verstärkt HCV-Infektionen bei homosexuellen Männern beobachtet [2], insbesondere bei jenen mit HIV-Infektion [5]. Auch Insassen von Justizvollzugsanstalten sind häufig mit HCV infiziert [20]. Generell scheinen vermehrt jüngere Männer von einer HCV-Infektion betroffen zu sein: In Deutschland ist die vom Robert Koch-Institut (RKI) berichtete Inzidenzrate (2013) bei Männern (8,1/100.000 Einwohner) fast doppelt so hoch wie bei Frauen (4,5/100.000 Einwohner), mit einem Inzidenz Gipfel im jüngeren bis mittleren Erwachsenenalter. Bei den Frauen zeigt sich ein schwächer ausgeprägter Inzidenz Gipfel in den Gruppen der 25 - 29-Jährigen, 30 - 39-Jährigen sowie 50 - 59-Jährigen [2] (siehe Abschnitt 3.2.3).

### **Krankheitsverlauf**

Die Inkubationszeit einer HCV-Infektion beträgt zwischen zwei und 26 Wochen und liegt im Durchschnitt bei etwa sieben bis acht Wochen [5]. Bei einigen Personen ist die körpereigene Immunreaktion stark genug und es kommt zu einer spontanen Abheilung (Spontaneous Clearance) der HCV-Infektion [21].

Eine HCV-Infektion, die vor weniger als sechs Monaten erworben wurde, wird als akute Hepatitis C (aHC) bezeichnet [20]. Oft verläuft die HCV-Infektion unbemerkt oder mit unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen (ca. 75% der Neuinfektionen) [2]. Deswegen sind sich viele Personen ihrer Infektion nicht bewusst [2, 22] und erfahren erst von ihrer Infektion, wenn Spätkomplikationen (wie Leberversagen oder Leberzellkarzinom) eintreten [23]. Bei der Mehrzahl der Infizierten (bis zu 85%) geht die akute Infektion in eine chronische Form über [2] und führt in den meisten Fällen zu einer langsam progredienten cHC, die mit einer verminderten Lebensqualität und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [20]. Von einer cHC wird bei einer länger als sechs Monate fortbestehenden Infektion gesprochen [20]. Eine spontane Abheilung ist in der chronischen Phase der Infektion selten [21]. Die cHC ist durch Müdigkeit, unspezifische Oberbauchbeschwerden, Leistungsabfall und zum Teil auch durch Juckreiz und Gelenkbeschwerden gekennzeichnet [2]. Die Behandlung der cHC ist Gegenstand dieses Dossiers.

Im Verlauf der cHC kommt es durch die kontinuierliche hepatozelluläre Entzündung zu einem zunehmenden fibrotischen Umbau der Leber [24]. Unter einer Fibrose versteht man die Anhäufung extrazellulärer Matrix oder die Bildung von Narbengewebe als Antwort auf eine akute oder chronische Verletzung der Leber (Wundheilungsprozess) [25]. Die Fibrose kann

letztendlich zu dem unwiderruflichen Stadium der Zirrhose führen. Bei der Zirrhose kommt es zur Ausbildung von Knoten, die zu einer verminderten Leberfunktion und einem veränderten Blutfluss führen können. Sowohl Fibrose als auch Zirrhose sind Auswirkungen des fortwährenden Wundheilungsprozesses, der aufgrund der chronischen Leberschädigungen einsetzt [25]. Der Verlauf der Fibrose ist sehr variabel [20]. Auch bei langjährigem, gering progredientem Verlauf kann ein rascher Übergang in ein Zirrhosestadium erfolgen [20]. Bei 15% – 30% der chronisch Infizierten entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose [2]. Die klinischen Manifestationen einer Zirrhose reichen von keine Symptome bis hin zum Leberversagen und werden von der Art und der Schwere der Lebererkrankung und dem Ausmaß der Fibrose bestimmt [26]. Man unterscheidet bei einer Zirrhose zwischen einer kompensierten und einer dekompensierten Zirrhose. Bei einer kompensierten Zirrhose ist die Leber in der Lage, den durch Vernarbung verursachten Schaden zu kompensieren und kann ihre Funktion größtenteils (manchmal vollständig) ausführen. Bei einer dekompensierten Zirrhose dagegen sind die Vernarbungen so umfangreich, dass die noch funktionsfähigen Teile der Leber die Funktionen der geschädigten Bereiche nicht mehr kompensieren können [27]. Patienten mit einer dekompensierten Leber sind in ihren Behandlungsoptionen eingeschränkt. Eine IFN-basierte Therapie wird bei diesen Patienten nicht mehr empfohlen bzw. stellt eine Ausnahmesituation dar [20]. Bei ca. 30% der mit HCV-assoziierten Zirrhosen besteht das Risiko, im Laufe von 10 Jahren eine Leberdekompensation zu entwickeln [17]. Im Allgemeinen haben Personen mit cHC-bedingter Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC, welches die Haupttodesursache infolge einer Zirrhose darstellt [24]. Ungefähr 350.000 - 500.000 Menschen sterben jährlich an durch Hepatitis C verursachten Lebererkrankungen [15]. In Deutschland sind es jährlich ca. 1.300 Menschen [28]. Die Langzeitauswirkungen einer HCV-Infektion auf die Leber können somit sehr variabel sein, von minimalen organischen Veränderungen bis hin zur ausgedehnten Fibrose und Zirrhose mit oder ohne HCC [22].

Die Bestätigung einer HCV-Diagnose sollte durch einen HCV-RNA-Nachweis mittels Polymerase-Kettenreaktion erfolgen [20]. Für die Einschätzung der Erkrankung, insbesondere der entzündlichen Aktivität und der Leberfunktion, sind verschiedene klinisch-chemische Basistests sowie ein Blutbild erforderlich [20]. Eine fortlaufende Bestimmung von Parametern zur Leberfunktion (International Normalized Ratio [INR], Bilirubin, Albumin), Leberentzündung (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) sowie die Bestimmung der Gesamtzellzahl von Blutzellen in einem Intervall von sechs Monaten hilft den Progress der Erkrankung zu überwachen. Eine sinkende Anzahl von Thrombozyten oder eine Abnahme des Albumin-Levels sind klare Anzeichen für das Fortschreiten der Erkrankung [29].

Zur Abschätzung des Umbaus des Lebergewebes war die pathohistologische Untersuchung von Leberbiopsaten lange Zeit Goldstandard und kommt vor allem bei differenzialdiagnostisch schwierigen Fragestellungen weiterhin zum Einsatz. Neben der Leberbiopsie kommen zunehmend auch nicht-invasive Verfahren zum Einsatz, wie z. B. bildgebende Verfahren (transiente Elastographie [FibroScan<sup>®</sup>], ARFI [Acoustic Radiation Force Impulse] oder Magnetresonanz-Elastographie) oder die Kombination bestimmter Serummarker [30].

### **Grading und Staging der Lebererkrankung**

Um den Progress der Lebererkrankung bei HCV-Patienten unterschiedlichen Stadien zuzuordnen und so die Diagnose der Patienten besser abschätzen zu können, werden für Entzündung und Fibrose unterschiedliche Score-Systeme angewendet. Für die Einteilung des Entzündungsgrades der Leber (sog. Grading) sowie der verschiedenen Fibrosestadien (sog. Staging) werden oftmals der Ishak-Score und/oder der METAVIR-Score herangezogen (siehe Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3).

#### *Ishak-Score*

Der Ishak-Score ist eine Modifikation des Histological Activity Index (HAI) von Knodell [31]. Beim HAI werden vier Kategorien (periportale Nekrose, interlobuläre Nekrose, portale Entzündung sowie die Fibrose) unterschieden, die einzeln bewertet werden und in der Summe den HAI-Score ergeben [31]. Der HAI ermöglicht die Unterscheidung zwischen einer leichten (1+) und einer schweren (3+) Fibrose [32]. Der Entzündungsgrad der Leber (Grading) und die Einteilung der Fibrosestadien (Staging) können mit dem HAI-Score nicht getrennt voneinander betrachtet werden. Demgegenüber kann der Ishak-Score zwischen Grading und Staging differenzieren (siehe Tabelle 3-2). Dadurch können unterschiedliche Fibrosestadien sowie das Fortschreiten der Erkrankung besser unterschieden bzw. erfasst werden [32].

Das Staging erfolgt anhand einer 6-Punkte-Skala, bei der die Expansion der Fibrose, strukturelle Veränderungen sowie Zirrhose berücksichtigt werden [33]. Das Grading wiederum setzt sich aus vier verschiedenen Scores (A - D) zusammen und wird durch die Addition der einzelnen Gruppen berechnet. Der Score berücksichtigt die Infiltration der Leber (portal, periportal und intraazinös) durch inflammatorische Zellen sowie zahlreiche Formen der Leberschädigung und des Zelltods (Nekrose) [33].

Tabelle 3-2: Grading/Staging nach Ishak-Score

<b>Ausmaß der entzündlichen Aktivität (Grading)</b>	<b>Score</b>	<b>Architektur und Fasergehalt (Staging)</b>	<b>Score</b>
<b>A. Periportale oder periseptale Grenzonenhepatitis (Mottenfraßnekrose)</b>		Keine Fibrose	<b>0</b>
Keine	<b>0</b>	Fibröse Expansion einzelner Portalfelder, mit oder ohne Fasersepten	<b>1</b>
Fokal, wenige Portalfelder (mild)	<b>1</b>	Fibröse Expansion der meisten Portalfelder, mit oder ohne Fasersepten	<b>2</b>
Fokal, Mehrzahl der Portalfelder (mild/moderat)	<b>2</b>	Fibröse Expansion der meisten Portalfelder, mit vereinzelter portoportalen (P-P) Septen	<b>3</b>
Kontinuierlich um weniger als 50% der Portalfelder (moderat)	<b>3</b>	Fibröse Expansion der Portalfelder, mit ausgeprägten P-P Septen sowie P-C Septen	<b>4</b>
Kontinuierlich um über 50% der Portalfelder (schwer)	<b>4</b>	Ausgeprägte Septen (P-P und P-C) mit vereinzelt Knoten	<b>5</b>
<b>B. Konfluente Nekrosen</b>		Zirrhose	<b>6</b>
Keine	<b>0</b>		
Fokal	<b>1</b>		

Ausmaß der entzündlichen Aktivität (Grading)	Score	Architektur und Fasergehalt (Staging)	Score
Zone 3 Nekrosen, wenige	2		
Zone 3 Nekrose, zahlreiche	3		
Zone 3 Nekrose + einzelne portozentrale (P-C) Brückennekrosen	4		
Zone 3 Nekrose + multiple P-C Brückennekrosen	5		
Panazinäre oder multiazinäre Nekrosen	6		
<b>C. Fokale lytische Nekrosen, Apoptosen und fokale Entzündungsherde</b>			
Keine	0		
Bis 1 Herd pro Gesichtsfeld oder weniger (10x Objektiv)	1		
2 bis 4 Herde pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	2		
5 bis 10 Herde pro Gesichtsfeld (10x Objektiv)	3		
Mehr als 10 Herde pro Gesichtsfeld (pro 10x Objektiv)	4		
<b>D. Portale Entzündung</b>			
Keine	1		
Mild, wenige oder alle Portalfelder	2		
Moderat/ausgeprägt, alle Portalfelder	3		
Ausgeprägt, alle Portalfelder	4		
Abkürzungen: P-C: portozentral; P-P: portoportal			

Quelle: Modifiziert nach [33, 34]

### *METAVIR-Score*

Für die Darstellung des Staging wird beim METAVIR-Score eine 5-Punkte-Skala verwendet. Wie beim Ishak-Score werden die Ausdehnung der Fibrose, die strukturellen Veränderungen und die Zirrhose berücksichtigt [35]. Das Grading wird mittels einer 4-Punkte-Skala (A0 - A3) abgebildet [35] (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Grading/Staging nach METAVIR-Score

Grading	Score	Staging	Score
Keine Entzündung	<b>A0</b>	Keine Fibrose	<b>F0</b>
Milde Entzündung	<b>A1</b>	Portale Fibrose ohne fibröse Septen	<b>F1</b>
Moderate Entzündung	<b>A2</b>	Portale Fibrose mit wenigen fibrösen Septen	<b>F2</b>
Schwere Entzündung	<b>A3</b>	Zahlreiche fibröse Septen ohne Zirrhose	<b>F3</b>
		Zirrhose	<b>F4</b>

Quelle: Modifiziert nach [35]

### **Zirrhosestadien**

Für die Einteilung von Zirrhosestadien werden verschiedene Leberfunktionsparameter, Laborwerte und klinische Parameter kombiniert und durch den Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score (siehe Tabelle 3-4) oder den Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score ausgedrückt. Der MELD-Score findet insbesondere bei Patienten Anwendung, die ggf. eine Transplantation benötigen.

#### *Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score*

Der CTP-Score fasst Laborparameter (Bilirubin, Albumin und Prothrombin) sowie klinische Komplikationen der Zirrhose (Aszites und Enzephalopathien) zusammen (siehe Tabelle 3-4). Die Patienten werden drei verschiedenen Stadien (Child A mit 5 - 6 Punkten; Child B mit 7 - 9 Punkten und Child C mit 10 - 15 Punkten) zugeordnet [17]. Bei Patienten im Stadium B und C befindet sich die Leber in einem dekompensierten Zustand.

Tabelle 3-4: Punktekriterien des Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Score

	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
<b>Bilirubin mg/dL</b>	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0
<b>Albumin g/dL</b>	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
<b>Prothrombinzeit INR (Blutgerinnungszeit)</b>	<1,7	1,7 - 2,3	>2,3
<b>Aszites (Bauchwassersucht)</b>	Keine	Leicht zu kontrollieren	Kaum zu kontrollieren
<b>Enzephalopathie (Schädigung/Veränderung des Gehirns)</b>	Keine	Minimal	Koma (fortgeschritten)

Abkürzungen: INR: International Normalized Ratio  
Der CTP-Score wird durch die Summe der Scores von Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Aszites und Enzephalopathie berechnet (zwischen 5 - 15 Punkte). Klasse A wird definiert durch das Erreichen von 5 - 6 Punkten, Klasse B durch 7 - 9 Punkte und Klasse C durch 10 - 15 Punkte.

Quelle: Modifiziert nach [17]

### *Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Score*

Der MELD-Score wurde 2002 eingeführt, um die Wartezeiten auf der Transplantationsliste für Patienten, die dringend auf eine neue Leber angewiesen sind, zu verkürzen. Der Score basiert auf den drei gängigen Laborparametern Blutgerinnungszeit (INR), Kreatinin und Bilirubin und wird mittels folgender Formel berechnet [36]:

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

Ein hoher Score zeigt an, dass der Patient ein höheres Mortalitätsrisiko aufweist als ein Patient mit einem geringen Score [36].

### **Prognoseparameter**

Der Progress einer HC-Erkrankung hin zu einer Fibrose ist sehr variabel und abhängig von Co-Faktoren, die den Progress einer Fibrose beschleunigen können [22]. Hierzu zählen unter anderem

- das aktuelle Alter/Alter bei Infektion,
- das männliche Geschlecht,
- Komorbiditäten (z. B. Alkoholkonsum, Übergewicht und Insulinresistenz),
- sowie Ko-Infektion mit HIV.

### ***Alter/Geschlecht***

Einer der Hauptfaktoren, der den Progress einer Fibrose bei HC-Patienten beeinflusst, ist das Alter, in dem die Infektion auftritt [32]. Personen, die sich in frühem Alter mit HCV infizieren (jünger als 25 Jahre), entwickeln weniger häufig eine cHC als ältere Personen [23]. Des Weiteren scheint der Progress einer Fibrose nicht linear zu sein und bei älteren Patienten schneller zu erfolgen [23]. Auch war bei Personen  $\geq 30$  Jahre die Wahrscheinlichkeit höher, nach 20 Jahren eine Zirrhose zu entwickeln, als bei Personen  $< 30$  Jahre [37]. Ein weiterer Faktor, der einen wichtigen Einfluss auf den Progress einer Fibrose hat, ist das Geschlecht: Die Progressionsrate (F3- und F4-Stadium) ist bei Männern beschleunigt [9] und eine spontane Abheilung (Spontaneous Clearance) der HCV-Infektion erfolgt bei Frauen häufiger als bei Männern [38].

### ***Komorbiditäten/Ko-Infektionen***

Komorbiditäten sind eine wichtige Komponente beim Verlauf der HCV-Infektion. So ist die Suppression des Immunsystems (z. B. Patienten mit Organtransplantation, Hypogammaglobulinämie) mit einer aggressiveren Lebererkrankung verbunden [23]. Auch das metabolische Syndrom, ein Cluster aus Risikofaktoren kardiovaskulärer Krankheiten und Typ-2 Diabetes mellitus (abdominale Fettleibigkeit, erhöhter Blutdruck, Dyslipidämie, erhöhter Nüchternblutglukosewert), ist eng mit dem Verlauf einer HCV-Infektion verbunden. So haben von allen Faktoren des metabolischen Syndroms die Insulinresistenz sowie Typ-2 Diabetes den größten Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion und erhöhen die Progressionsrate einer Fibrose [39]. Weitere metabolische Faktoren, die einen negativen

Einfluss auf den klinischen Verlauf der HCV-Infektion haben, sind z. B. die Steatosis hepatis (Fettleber) und die Fettleibigkeit (Body-Mass-Index  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) [16, 40]. Auch äußere Faktoren spielen eine Rolle. So ist der Alkoholkonsum für die Geschwindigkeit der Fibroseentwicklung von besonderer Bedeutung: HC-Patienten, die Alkohol konsumieren, haben ein signifikant erhöhtes Risiko fortgeschrittene Stadien einer Fibrose und Leberzirrhose zu entwickeln und weisen häufiger Dekompensationen und HCC auf [16].

Eine HCV-HIV-Ko-Infektion gilt ebenfalls als negativer Prädiktor. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei cHC-Patienten eine HCV-HIV-Ko-Infektion, vermutlich aufgrund der relativen Immunsuppression, die Entwicklung einer Leberfibrose/Zirrhose beschleunigt [41]. Der Progress der HIV-Erkrankung wird hierbei nicht beeinflusst, jedoch steigt das Risiko der HIV-Patienten, an einer Lebererkrankung zu sterben [42]. HCV-HIV-Ko-Infektionen sind besonders bei Drogenkonsumenten und bei Menschen mit Hämophilie (Bluterkrankheit) verbreitet [23]. HCV-HIV-Ko-Infizierte sind in Europa eine wichtige Patientenpopulation [22]. Somit besteht hier ein dringender Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Therapien.

DSV in Kombination mit OBV/PTV/r mit oder ohne RBV ist eine wirksame und sichere, neue Therapieoption für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 [43-48], die auch bei HCV-HIV-Ko-Infizierten sowie schwer zu therapierenden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit kompensierter Zirrhose, sehr gute Ansprechraten zeigt (siehe Modul 4).

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation von DSV in Kombination mit OBV/PTV/r  $\pm$ RBV<sup>3</sup> umfasst unabhängig vom Status der Vorbehandlung Erwachsene mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp-1 ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose. Zudem beinhaltet die Zulassung die besonderen Patientengruppen der Patienten nach Lebertransplantation und der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion [49].

### **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.*

---

<sup>3</sup> Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

Die Infektion mit dem HCV gehört zu den häufigsten Infektionskrankheiten weltweit [2] und ist eine der bedeutendsten Ursachen von Leberzirrhose und Leberkarzinom [50]. Nach den Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften ist eine frühzeitige Behandlung von Patienten mit cHC daher angezeigt [20, 51].

Bei der cHC handelt es sich um eine Erkrankung, die grundsätzlich nur durch eine antivirale medikamentöse Therapie behandelt werden kann [20]. Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [20, 22]. Eine Eliminierung des Virus ist möglich, da das HCV nicht in das Erbgut im Zellkern der Wirtszelle integriert wird [12]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch das dauerhafte virologische Therapieansprechen (SVR) (siehe Tabelle 3-5). In mehr als 99% der Fälle entspricht das Erreichen einer SVR einer endgültigen Heilung [22].

Es gibt ausreichend Evidenz, dass die Erhebung des SVR nach 12 Wochen (SVR<sub>12</sub>) akzeptabel ist und übereinstimmende Ergebnisse zur Erhebung nach 24 Wochen (SVR<sub>24</sub>) liefert. Chen et al. zeigten in einer Analyse von insgesamt 13.599 erwachsenen HCV-Patienten (11.730 mit Genotyp-1), gepoolt aus 15 Studien mit unterschiedlichen IFN-basierten Regimen, dass die Ergebnisse zwischen Woche 12 (SVR<sub>12</sub>) und Woche 24 (SVR<sub>24</sub>) bei peg-IFN- und DAA-enthaltenden Regimen übereinstimmen und SVR<sub>12</sub> ein adäquater Endpunkt für Zulassungsstudien ist [52]. Für IFN-freie direkt antivirale Regime ist SVR<sub>12</sub> ebenfalls ein adäquater Endpunkt [53, 54]. Studien mit dem OBV/PTV/r+DSV-Regime (insgesamt 660 Patienten) haben gezeigt, dass bei den untersuchten Patienten der positive prädiktive Wert von SVR<sub>12</sub> für SVR<sub>24</sub> 99,8% betrug [49, 55]. SVR<sub>12</sub> wird sowohl von der amerikanischen als auch von der europäischen Zulassungsbehörde als primärer Endpunkt für Zulassungsstudien zum Nachweis der Wirksamkeit akzeptiert.

Neben SVR werden im klinischen Alltag weitere Parameter erhoben, die Auskunft über das Ansprechen bzw. den Verlauf der Behandlung geben [20, 56] (siehe Tabelle 3-5). Hierzu zählen z. B. das rasche virologische Ansprechen oder das fehlende Therapieansprechen. Dies begründet auch, warum es beispielsweise bei der BOC-basierten Therapie Response-gesteuerte Behandlungsalgorithmen gibt.

Tabelle 3-5: Virologisches Ansprechen auf eine Therapie

<b>Virologisches Ansprechen während der Therapie</b>	
<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
<b>Rasches virologisches Ansprechen</b> (engl. Rapid Virological Response [RVR])	Rascher Abfall der HCV-RNA mit fehlender Nachweisbarkeit mit einem sensitiven Assay (<50 IU/mL) zu Woche vier der Therapie (Rapid-Responder)
<b>Frühes virologisches Ansprechen</b> (engl. Early Virological Response [EVR])	Abfall der HCV-RNA zu Woche 12 der Therapie um $\geq 2$ log <sub>10</sub> -Stufen im Vergleich zur Ausgangsviruslast vor Therapiebeginn oder unter einen absoluten Wert von 30.000 IU/mL

<b>Virologisches Ansprechen während der Therapie</b>	
<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
<b>Durchbruch</b> (engl. Break-through [BT])	Anstieg der HCV-RNA Konzentration um $\geq 1 \log_{10}$ unter der Therapie oder fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut während der Therapie, gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund noch unter der Behandlung
<b>Partielles Therapieansprechen</b> (engl. Partial Non-Response; Partial-Response)	Abfall der HCV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ Stufen bis Woche 12 aber persistierend nachweisbare HCV-RNA bis Woche 24
<b>Fehlendes Therapieansprechen</b> (engl. Non-Response [NR])	Abfall der HCV-RNA-Konzentration um $\leq 2 \log_{10}$ -Stufen bis zu Woche 12 der Therapie oder persistierende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut zu Woche 24 der Therapie (Non-Responder)
<b>Null-Response</b>	Abfall der HCV-RNA um $< 2 \log_{10}$ Stufen bis Woche 12
<b>Virologisches Ansprechen nach der Therapie</b>	
<b>Begriff</b>	<b>Definition</b>
<b>Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen</b> (engl. Sustained Virological Response [SVR]; nach 24 Wochen [SVR <sub>24</sub> ])	Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie.
<b>Dauerhaftes virologisches Therapieansprechen nach 12 Wochen</b> (SVR <sub>12</sub> )	Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay 12 Wochen nach dem Ende der Therapie.
<b>Rückfall</b> (Relapse)	Fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay zum Therapieende gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund nach Therapieende.
Abkürzungen: HCV: Hepatitis C-Virus; IU: International Unit; RNA: Ribonukleinsäure	

Quelle: Modifiziert nach [20, 56]

Wie bereits zuvor erwähnt, ist für die Wahl der Therapie der Genotyp entscheidend, da die Genotypen unterschiedlich auf bestimmte Therapien ansprechen [12]. Aber auch die Ethnie hat Einfluss auf das Therapieansprechen: So ist bekannt, dass Patienten mit schwarzer Hautfarbe schlechter auf eine Dual- oder Triple-Therapie ansprechen als solche mit nicht-schwarzer Hautfarbe [13, 57-59]. Ein weiterer Prädiktor für das Ansprechen einer Therapie ist der sog. IL (Interleukin)-28B-Polymorphismus: Zwischen 2009 und 2010 entdeckte man, dass drei Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) im IL28B-Gen (IL28B-Genotyp<sub>rs12979860</sub>, IL28B-Genotyp<sub>rs8099917</sub> und IL28B-Genotyp<sub>rs12980275</sub>) eng mit der Wirksamkeit der peg-IFN/RBV-Therapie bei cHC-Patienten verbunden sind [21, 60-63]. So wurde z. B. gezeigt, dass Genotyp-1-Patienten mit einem IL28B-Genotyp CC<sub>rs12979860</sub> deutlich besser auf eine Therapie mit peg-IFN/RBV ansprechen als Patienten mit IL28B-Genotyp CT<sub>rs12979860</sub> oder IL28B-Genotyp TT<sub>rs12979860</sub> [60].

Auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns ist entscheidend. Gerade in frühen Stadien ist es wichtig, wirksame Therapien einzusetzen, um eine langfristige Schädigung der Leber zu vermeiden bzw. die Schäden so gering wie möglich zu halten. So besteht bei Vorliegen einer HCV-induzierten Leberzirrhose ein erhöhtes Risiko der Leberdekomensation und

HCC-Entwicklung, jeweils verbunden mit einer hohen Morbidität, erhöhten Mortalität und ggf. der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [2]. Es wird angenommen, dass weltweit 27% aller Leberzirrhose-Fälle und 25% der HCC-Fälle auf eine HCV-Infektion zurückzuführen sind [64]. Die cHC ist der häufigste Grund einer Lebertransplantation [65].

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen und auf deren Mortalität [66]. Es gibt ausreichend Evidenz, dass das Erreichen der SVR sowohl mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht [67-70] als auch mit einer verminderten Mortalität und/oder Stillstand der Erkrankung bzw. einem verlangsamten Fortschreiten verbunden ist [71-81]. Eine wirksame Therapiemöglichkeit zu haben bedeutet einerseits die Lebensqualität und das Überleben der Patienten verbessern zu können und andererseits die indirekten Kosten, die durch die Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit entstehen, sowie die direkten Kosten, die durch Nutzung des Gesundheitssystems entstehen, zu senken [82].

### **Therapieoptionen für HCV-Patienten**

#### ***IFN-basierte Regime (peg-IFN/RBV Dual-Therapie; DAA+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie)***

Für die Behandlung von HCV-Genotyp-1-Patienten galt peg-IFN/RBV (Dual-Therapie) lange Zeit als Standardtherapie. Peg-IFN/RBV wird jedoch häufig schlecht vertragen und ist bei vielen Patienten kontraindiziert [83]. Aufgrund der schlechten Verträglichkeit der peg-IFN/RBV-Therapie entschieden sich viele Patienten gegen eine Fortsetzung der Therapie oder kamen für diese nicht in Frage [84]. Bekannte Folgen einer IFN/RBV-Therapie sind hämolytische Anämie sowie eine IFN-bedingte Suppression des Knochenmarks, die oft zu einer Reduktion der Dosierung oder zum Abbruch der Therapie führen [85]. Ein weiterer häufiger Abbruchgrund ist das Auftreten von psychischen Erkrankungen (meistens mit Depressionen verbunden) [57]. Auch konnten durch die Behandlung mit peg-IFN/RBV mehr als die Hälfte der HCV-Genotyp-1-Patienten nicht geheilt werden [86]. Im Jahr 2011 wurde die peg-IFN/RBV Dual-Therapie erstmalig durch die Zugabe eines DAA (BOC oder TVR) zu der sog. Triple-Therapie für Genotyp-1-Patienten erweitert. Durch die Kombination der Dual-Therapie mit BOC oder TVR kam es zwar zu einer signifikanten Steigerung der SVR (bis zu 75%) [56], allerdings mit einer schlechteren Verträglichkeit [87, 88]. Zudem war die Wirksamkeit bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie Patienten mit Zirrhose oder Null-Responder auf eine vorangegangene peg-IFN/RBV-Therapie zum Teil deutlich reduziert [56]. Im Jahr 2014 wurden zwei besser verträgliche DAA in Kombination mit peg-IFN/RBV zugelassen: SOF (NS5B-Inhibitor; Zulassung Januar 2014) und SMV (NS3/4A-Inhibitor; Zulassung Mai 2014). Durch die Kombination dieser beiden DAA bestand erstmals, bei Patienten mit einer IFN-Unverträglichkeit oder bei Patienten, die für eine Therapie mit IFN ungeeignet sind, die Möglichkeit einer IFN-freien Therapie [89, 90]. Eine generell IFN-freie Therapie wurde erst durch die Zulassung von DCV (NS5A-Inhibitor; Zulassung August 2014) und LDV (NS5A-Inhibitor) in Fixkombination mit SOF (LDV/SOF; Zulassung November 2014) möglich [91, 92].

***IFN-freie Regime (IFN-freie direkte antivirale Therapien)***

Mit der Zulassung IFN-freier direkt antiviraler Therapien kommt es zu einer wichtigen Erweiterung des Behandlungsspektrums der cHCV-Infektion. Deswegen sind IFN-freie Therapien als Sprunginnovation zu sehen. Es stehen seit 2014 erstmals sehr wirksame und nebenwirkungsarme Behandlungsoptionen mit einer relativ kurzen Therapiedauer (i. d. R. 12 - 24 Wochen) zur Verfügung [93]. Die bisher für Genotyp-1 zugelassenen und in Deutschland verfügbaren IFN-freien Therapieoptionen (SOF+RBV<sup>4</sup>, SMV+SOF<sup>4</sup> DCV+SOF sowie LDV/SOF) beinhalten generell den NS5B-Inhibitor SOF. Gleichzeitig liegen für diese Therapien bisher nur sehr begrenzt klinische Studiendaten zu Patienten mit Leberzirrhose bzw. nach Lebertransplantation vor [89-91].

***DSV in Kombination mit OBV/PTV/r (OBV/PTV/r+DSV ±RBV)<sup>5</sup>***

DSV in Kombination mit OBV/PTV/r ±RBV ist die erste von SOF unabhängige IFN-freie direkte antivirale Therapie und zudem die erste Therapie, bei der drei DAA (NS5A-Inhibitor/NS3/4A-Inhibitor/r+NS5B-Inhibitor) miteinander kombiniert werden. Alle drei DAA inhibieren unterschiedliche Schritte im Replikationszyklus des HCV (siehe Modul 2 Abschnitt 2.1.2). Die Kombinationstherapie wurde in einem umfangreichen Studienprogramm untersucht und zeigt auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit kompensierter Zirrhose oder Patienten nach Lebertransplantation, sehr hohe Heilungsraten und eine gute Verträglichkeit (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3).

Das AbbVie-Studienprogramm ist eines der größten weltweit, das sich mit der IFN-freien Behandlung der cHC beschäftigt. Die Zulassung von OBV/PTV/r sowie DSV erfolgte durch die europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA), die amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration; FDA) sowie die Behörden weiterer Länder jeweils im beschleunigten Verfahren; auch wurde der AbbVie-Therapie in den USA ein Breakthrough-Status zuerkannt [94]. Das Phase III Studienprogramm von OBV/PTV/r+DSV umfasst derzeit acht abgeschlossene Studien: sechs der Phase III Studien (M11-646 [SAPPHIRE-I], M13-098 [SAPPHIRE-II], M13-099 [TURQUOISE-II], M13-389 [PEARL-II], M13-961 [PEARL-III], M14-002 [PEARL-IV]) untersuchen die Sicherheit und Wirksamkeit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV in über 2.300 Patienten. Patientengruppen, die hierbei betrachtet wurden, umfassen unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose (mit/ohne RBV) sowie unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose (mit RBV) [95-100]. Zwei der acht Phase III Studien ermöglichen zudem den direkten Vergleich zu der DAA+peg-IFN/RBV-basierten Triple-Therapie mit TVR (M13-774 [MALACHITE-I], M13-862 [MALACHITE-II]) [101, 102]. Außerdem laufen derzeit weitere Studien, wie z. B. die Phase II/III Studie M14-004 [TURQUOISE-I], welche die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV bei der besonderen Patientengruppe der HCV-HIV-Ko-Infizierten untersucht [103]. Die

---

<sup>4</sup> Nur zugelassen bei IFN-Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber IFN

<sup>5</sup> Bei der Behandlung von Genotyp-1-Patienten wird DSV generell mit OBV/PTV/r und RBV kombiniert. Eine Behandlung ohne zusätzliches RBV ist indiziert bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose.

Langzeitwirkung von OBV/PTV/r+DSV wird in zwei Phase III Studien (M13-102; M14-222 [TOPAZ-II]) untersucht [104, 105]. Mittels einer Phase II Studie (M12-999 [CORAL-I]) wird außerdem die Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV bei der besonderen Patientengruppe der Patienten nach einer Lebertransplantation untersucht [106]. Eine weitere im Studienprogramm enthaltene Phase II Studie untersucht die Kombinationstherapie bei opiatabhängigen Patienten unter Substitutionstherapie (Studie M14-103; siehe Modul 4) [107].

### 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.*

Das HC-Virus wird seit seiner Identifikation im Jahr 1989 als Hauptursache für Leberkrankungen anerkannt [4, 22, 65]. Weltweit sind mehr als 160 Millionen Menschen, dies entspricht etwa 2,35% der Weltbevölkerung, mit einer chronischen Verlaufsform der HCV-Infektion infiziert [1, 22]. In der Europäischen Union (EU) sind 7,3 - 8,8 Millionen Menschen mit einer HC infiziert [22]. Innerhalb Europas variiert die Prävalenz der chronischen Hepatitis aufgrund lokaler und regionaler Unterschiede in Übertragungswegen oder unterschiedlicher Regelungen und Aufzeichnungen im Gesundheitssystem. Die niedrigste Prävalenz-Einschätzung ( $\leq 0,5\%$ ) wurde in Nordeuropa, die höchsten Prävalenzen ( $\geq 3\%$ ) in südlichen ländlichen Regionen, in Rumänien, Griechenland und Italien festgestellt [108].

Obwohl es sich bei HC laut Infektionsschutzgesetz um eine in Deutschland meldepflichtige Infektionskrankheit handelt, ist die Datenlage zur Epidemiologie vage. Robuste allgemeine Daten zur Infektion und Erkrankung sind kaum verfügbar. Dies hängt zum einen damit zusammen, dass die eingesetzten labordiagnostischen Marker keine Rückschlüsse auf die Dauer, Aktualität oder Chronifizierung der Infektion geben, zum anderen verläuft bei einem großen Teil der Erkrankten die Infektion asymptomatisch oder unspezifisch (etwa 75%), wodurch Diagnosen entweder verspätet oder überhaupt nicht gestellt und gemeldet werden [2, 65, 109]. Bis zu 90% der HCV-Infizierten sind sich ihrer Infektion nicht bewusst [65]. An das RKI müssen zudem nur erstmals diagnostizierte HCV-Fälle gemeldet werden. Bereits bekannte Erkrankungen werden somit nicht erfasst [65].

Einen weiteren Einfluss auf die verfügbaren Meldedaten haben intensivere Überwachungen der vergangenen Jahre (Monitoring von Blutspendern, regelmäßige Kontrolle von

Schwangeren und Risikogruppen), das Angebot und die Inanspruchnahme von Testmöglichkeiten sowie das Meldeverhalten der Ärzte.

Darüber hinaus sind Risikopopulationen, wie Drogenkonsumenten und Haftinsassen, in bevölkerungsbezogenen Untersuchungen - wie der des RKI - unterrepräsentiert bzw. nicht vertreten. Somit ist anzunehmen, dass die Anti-HCV-Prävalenz in Deutschland insgesamt etwas höher liegt als in den aktuellen epidemiologischen Erhebungen des RKI postuliert (Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 [BGS98] und Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle) [DEGS1]; [109, 110]). Die Daten der Studien des RKI umfassen Einwohnermeldeamtsstichproben (ergänzt um bisherige Teilnehmer aus früheren Erhebungen). Zielgerichtete Querschnittsstudien in Risikogruppen sind nicht enthalten, wären jedoch notwendig, um genauere Angaben zur Epidemiologie zu ermöglichen.

Valide Aussagen zur Epidemiologie der cHC in Deutschland können aus diesen Gründen nur erschwert getroffen werden. Die im Folgenden dargestellten Zahlen sind als die gegenwärtig bestmögliche Abschätzung zu verstehen.

### **Prävalenz der Hepatitis C**

Die aktuellsten bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zur Seroprävalenz von Hepatitis C stammen aus der ersten Erhebungswelle (2008 - 2011) der DEGS1, welche in 180 Städten und Gemeinden in Deutschland durchgeführt wurde. In der Studie wurde festgestellt, dass bei 0,3% (95%-Konfidenzintervall: 0,1% – 0,5%) der in der Studie eingeschlossenen Patienten Antikörper gegen das HCV vorlagen (siehe Tabelle 3-6) [109]. Die Autoren stellten weiter fest, dass bei ungefähr zwei Dritteln der untersuchten HCV-Antikörper-positiven Personen HCV-RNA nachgewiesen werden konnte, während bei einem Drittel keine Virus-RNA gefunden wurde [109]. Nur bei HCV-RNA positiven Patienten liegt eine anhaltende Virusreplikation mit möglicher Indikation zu einer antiviralen Behandlung vor [20]. Die Anti-HCV-Prävalenz von 0,3% ist im Vergleich zu der durch den BGS98 ermittelten Prävalenz von 0,4% leicht geringer. Der BGS98 wurde im Zeitraum von 1997 - 1999 durchgeführt und war die erste repräsentative gesamtdeutsche Untersuchung zum Gesundheitszustand der Erwachsenenbevölkerung [111]. Nach den Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz der HCV-Infektion in Deutschland demnach zwischen 0,3% (2008 - 2011) und 0,4% (1997 - 1999). Dies führt zu der Annahme eines insgesamt leicht abnehmenden Trends der HCV-Infektion in Deutschland [109].

Tabelle 3-6: Prävalenz von Hepatitis C-Seromarkern

(Anti-HCV bestätigt positiv und/oder HCV-RNA positiv) nach Geschlecht und Altersgruppen aus DEGS1 2008 - 2011 in Prozent mit 95%-Konfidenzintervallen.  $n_{\text{ungewichtet}}=7.047$

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

Quelle: [109]

Im Gegensatz zu Untersuchungen aus vorangegangenen Jahren zeigen die Daten der DEGS1 keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Jedoch zeigen sich Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Altersklassen. In der Altersgruppe der unter 40-Jährigen zeigten sich keine positiven Befunde, wenngleich bei der BGS98 bereits in der Altersgruppe der 20 - 29-Jährigen positive Befunde gemeldet wurden [109].

Erste Ergebnisse einer vom RKI initiierten Studie zu Drogen und chronischen Infektionskrankheiten in Deutschland (DRUCK-Studie) zeigen deutlich höhere Prävalenzen [112]. Die Studie untersucht die Verbreitung des Hepatitis B-Virus (HBV), HCV und HIV bei i. v. Drogengebrauchern in acht Städten mit einer größeren Drogenszene. Ergebnisse der Pilotstudien aus Berlin bzw. Essen zeigen eine Anti-HCV-Prävalenz bei Drogen-injizierenden Personen von 37,1% bzw. 58%, wobei der Frauenanteil der befragten Personen bei nur 18% bzw. 20% lag [112, 113]. Aus den bereits verfügbaren Studienergebnissen kann entnommen werden, dass die Höhe des Bildungsabschlusses, der Aufenthalt und die Aufenthaltsdauer in Justizvollzugsanstalten sowie der dortige i. v. Drogenkonsum einen Einfluss auf die Prävalenz haben [114, 115]. Die Ergebnisse der Gesamtstudie werden für 2015 erwartet [112].

Da die in der DEGS1 [109] und dem BGS98 [110] ermittelten Anti-HCV-Prävalenzen aufgrund fehlender Repräsentation von Risikopopulationen die Gesamtprävalenz leicht unterschätzen, wird ein Aufschlag von 0,1% auf die aktuellen Zahlen aus der DEGS1 als gerechtfertigt betrachtet. Für die Berechnungen der Anti-HCV-Prävalenz im Rahmen des Dossiers wird daher ein Wert von 0,4% (Spannweite 0,3% – 0,5%) angenommen. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung zu TVR (in 2011) auf Basis älterer, leicht höherer RKI-Zahlen eine Prävalenz von 0,5% als nachvollziehbar bewertet [116]. Durch die seit 2011/2014 verfügbaren und hoch wirksamen Therapien (v. a. jene ab 2014 mit SVR >90%) und der nur sehr geringen Steigerungsrate der Neumeldungen seit 2011 (siehe Abbildung 1) ist davon auszugehen, dass die bis jetzt therapierten Patienten virusfrei sind und keine neue/weitere Therapie benötigen.

## Inzidenz der Hepatitis C

Im Jahr 2013 wurden 5.156 Fälle von erstdiagnostizierter Hepatitis C an das RKI übermittelt, was einer bundesweiten Inzidenz von 6,3 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner entspricht [2, 117]. Die ermittelte Inzidenz von Erstdiagnosen war damit leicht höher (absolut + 3%) als im Jahr 2012 (6,1), aber niedriger als der Median der Jahre 2008 bis 2012 (6,5). Es zeigte sich keine Saisonalität im zeitlichen Verlauf. Die Abbildung 1 zeigt deutlich den seit 2004 beobachteten rückläufigen Trend der absoluten Fallzahlen der Erstdiagnosen bis einschließlich 2013, welcher sich seit dem Jahr 2009 verlangsamt und nachfolgend relativ stabil ist [117].

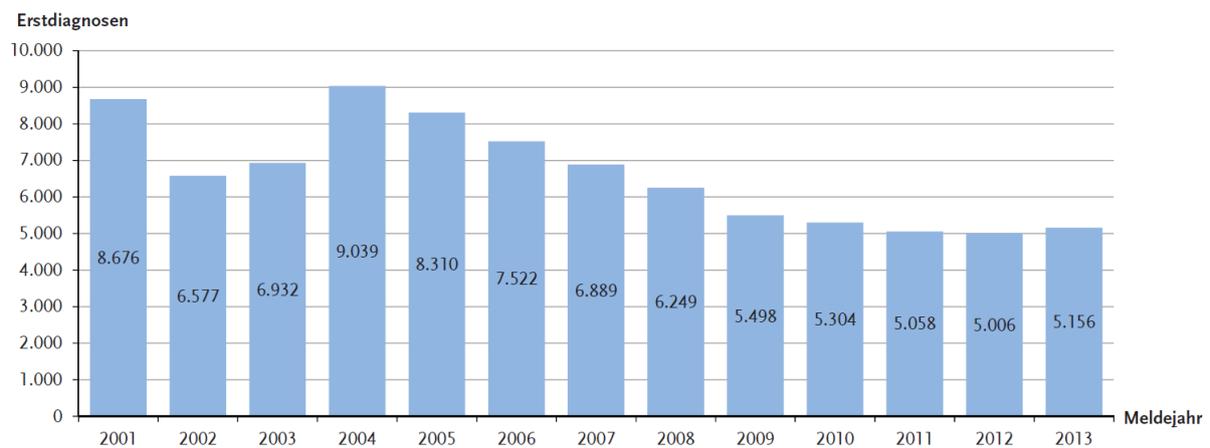


Abbildung 1: An das RKI übermittelte Hepatitis C-Diagnosen pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland 2001 - 2013

(In den Säulen: Anzahl der absoluten Erstdiagnosen)

Quelle: [2]

Ferner zeigen die Daten des RKI geschlechts- und altersspezifische Unterschiede: Die Rate der Erstdiagnosen war im Jahr 2013 für Männer mit 8,1 pro 100.000 Einwohnern deutlich höher als bei Frauen mit 4,5 pro 100.000 Einwohnern [117]. Die höchste Rate der gemeldeten Erstdiagnosen liegt bei beiden Geschlechtern zwischen dem 25. und 39. Lebensjahr (siehe Abbildung 2). Besonders signifikant ist der Häufigkeitsgipfel bei Männern in der Altersgruppe 30 - 39 Jahre. Dies hängt wahrscheinlich mit einem erhöhten Drogenkonsum dieser Alters- und Geschlechtsgruppe zusammen. Mit 87,4% ist i. v. Drogenkonsum der häufigste bekannte Übertragungsweg für eine cHCV-Infektion, wobei 77% der infizierten Drogengebraucher männlich sind. Als wahrscheinlicher Transmissionsweg ist bei 45% der 30 - 39-jährigen Männern i. v. Drogenkonsum angegeben [2]. Diese Befunde widersprechen allerdings den Untersuchungen der DEGS1 und verdeutlichten damit die Limitation der Studie aufgrund fehlender Repräsentation von Risikogruppen.

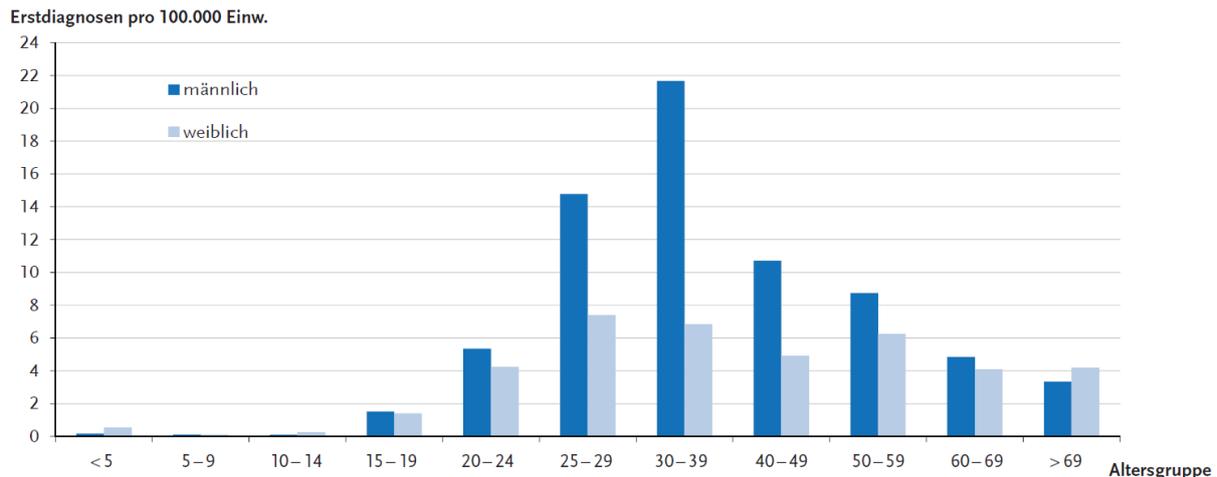


Abbildung 2: An das RKI übermittelte Hepatitis C-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2013

(n=5.129; Datenstand 1. März 2014)

Quelle: [117]

Die gemeldeten und hier dargestellten Raten der Erstdiagnosen entsprechen nicht der tatsächlichen Inzidenz der cHCV-Infektion. In den Daten sind alle akuten Infektionen eingeschlossen, von denen bis zu 85% ohne Therapie chronifizieren [2]. Bei den verbleibenden Erkrankten heilt die Krankheit ohne Therapie spontan aus. Gleichzeitig fehlen aber in dem Register jene neu infizierten Patienten, die einen asymptomatischen Verlauf haben und deswegen nicht diagnostiziert und letztlich nicht gemeldet werden. Nach Angaben des RKI werden seit dem Jahr 2003 alle Fälle von erstmalig diagnostizierter Hepatitis C gemeldet und übermittelt. Die aktuellen Meldungen von Hepatitis C-Erstbefunden können somit akute Infektionen, aber auch erstmalig diagnostizierte chronische Infektionen mit einer oftmals unbekanntem Infektionsdauer erfassen [65].

Jährlich sterben an durch Hepatitis C verursachten Lebererkrankungen ungefähr 350.000 - 500.000 Menschen [15]. Für das Jahr 2002 wurden 86.000 Todesfälle in Europa mit dem HCV assoziiert [118]. In Deutschland sind es jährlich ca. 1.300 Menschen [28].

### ***Anteil der HCV-Genotyp-1a- und -1b-Patienten an der Gesamtheit aller chronisch infizierten Patienten***

Mit einem prozentualen Anteil zwischen 62% und 82% an der Gesamtheit der prävalenten chronischen Infektionen in Deutschland ist der Hepatitis C-Virus-Genotyp-1 am weitesten verbreitet [7, 119-121]. In der aktuellsten und deutschlandweiten Studie von Hüppe et al. aus dem Jahr 2008 wird dem Genotyp-1 ein Anteil von 61,7% zugeschrieben. In der Studie wurden 10.326 Patienten untersucht. Die Datenbank ist demnach die bisher größte ihrer Art und erlaubt einen repräsentativen Überblick über die epidemiologische Situation der cHC in Deutschland [7].

Der Genotyp-1 kann in Subgenotypen unterteilt werden. Am prominentesten sind Genotyp-1a und Genotyp-1b. Für den Genotyp-1a wird je nach untersuchter Kohorte ein Anteil von etwa 20% angenommen. Für die Berechnung der Anteile an Patienten mit Genotyp-1a-Infektion an der Gesamtpopulation werden unter Berücksichtigung des Anteils von Genotyp-1-Patienten von 61,7% die Daten von verschiedenen Studienpopulationen gepoolt. Es wird im Folgenden von einem errechneten Anteil von 19,3% ausgegangen [119, 120, 122-124]. Für die Berechnung der Zielpopulation mit Genotyp-1b-Infektion wird unter Berücksichtigung des Anteils von Genotyp-1-Patienten von 61,7% ein gepoolter Anteil von 42,2% errechnet [119, 120, 122-124].

### ***Anteil der HCV-Patienten nach Lebertransplantation***

Die cHC ist heutzutage der häufigste Grund für eine Lebertransplantation [65]. Nach Lebertransplantation kommt es regelhaft zu einem Wiederauftreten der Infektion im transplantierten Organ. Diese führt ohne antivirale Behandlung meist zu einer raschen Gewebeschädigung und kann innerhalb weniger Jahre zu einer erneuten Leberzirrhose führen [125]. Nach Angaben des Transplant Committee of the Council of Europe (TCCE) wurden im Jahr 2004 in 25 Ländern der EU 6.411 Lebertransplantationen durchgeführt. Innerhalb Europas variierte die Transplantationsrate von 0,002 - 0,563 pro 100.000 Einwohner [118]. Im Jahr 2011 waren von 1.199 Lebertransplantationen in Deutschland 23% auf eine HCV-Infektion zurückzuführen. Dies entspricht 272 Lebertransplantationen im Jahr 2011 für Deutschland [126].

### ***Anteil der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion an der Gesamtheit aller chronisch infizierten Patienten***

Für den Anteil der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion wird nach Hüppe et al. ein Anteil von 4,7% an der Gesamtheit aller Genotypen 1 - 6 angenommen [7]. Mangels besserer Daten wird erwartet, dass die Verteilung der Patienten pro Genotyp analog zur Genotypenverteilung ohne Ko-Infektion ist. Daraus ergibt sich ein Anteil von 2,9% für HCV-HIV-ko-infizierte Patienten mit Genotyp-1.

*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 durch den BGS98 ermittelte Anti-HCV-Prävalenz von 0,4% [110] ist geringfügig höher als die durch die DEGS1 ermittelte Prävalenz von 0,3% [109]. Es kann aber auf Basis dieser Daten keine eindeutige Aussage zur weiteren Entwicklung gefasst werden. Eine eindeutige Zu- oder Abnahme der Prävalenz ist nicht prognostiziert [7, 108]. Bei der Betrachtung der Entwicklung der Prävalenz muss besonders die Migrationsbewegung der vergangenen Jahre berücksichtigt werden. Durch Zuwanderung wird voraussichtlich ein leichter Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren verzeichnet werden können. Dies ist jedoch nicht auf alle Genotypen gleichermaßen übertragbar [108]. In Deutschland sind Genotyp-1 und Genotyp-3 am häufigsten vertreten. Durch Zuwanderung aus Südeuropa wäre eine leichte

Zunahme von Genotyp-4 denkbar. Durch Zuwanderung aus Osteuropa, Russland oder der Türkei ist eine Zunahme von Genotyp-1b zu erwarten [108]. Da das Ausmaß derzeit unbekannt und nicht abschätzbar ist, wird die Prävalenz für die hier betrachteten Genotypen in den nächsten Jahren als gleichbleibend betrachtet.

Seit 2004 ist bei den Meldungen der Erstdiagnosen einer HCV-Infektion ein Rückgang zu beobachten, wobei die Inzidenz für das Jahr 2012 (6,1 pro 100.000) nur geringfügig unter der gemeldeten Inzidenz für das Jahr 2011 (6,2 pro 100.000) lag [65]. Im Jahr 2013 konnte ein leichter Anstieg verzeichnet werden (6,3 pro 100.000) [2]. Anhand der Entwicklung der Inzidenz in den vergangenen Jahren wird mit einer leichten Abnahme der Inzidenz bis 2014 gerechnet. Für das Jahr 2015 und darüber hinaus wird eine gleichbleibende Inzidenz von 6,0 pro 100.000 Einwohnern angenommen (Berücksichtigung der Bevölkerungsvorberechnung des Statistischen Bundesamtes [<https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>]) (siehe Tabelle 3-7). Nach Berechnungen des Statistischen Bundesamtes wird die Bevölkerungszahl in Deutschland in den kommenden 50 Jahren um etwa 10 Millionen Einwohner sinken, daher wird auch hier von einer sinkenden Gesamtbevölkerung ausgegangen. Für das Jahr 2020 wird je nach Entwicklung der Bevölkerung (Geburtenrate, Sterberate) von einem Bevölkerungstand zwischen 79,9 und 80,8 Millionen Menschen ausgegangen [127].

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl (Mio.)	Anzahl der inzidenten Fälle (absolut)	Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner (Inzidenzrate)
2006	82,3	7.507	9,1
2007	82,2	6.881	8,3
2008	82,0	6.244	7,6
2009	81,8	5.480	6,7
2010	81,8	5.302	6,5
2011	81,8	5.028	6,2
2012	81,2	5.006	6,1
2013	80,7	5.156	6,3
<b>Fortschreibung und geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen und der Inzidenzrate</b>			
2014	80,9	4.854	6,1
2015	80,8	4.878	6,0
2016	80,6	4.836	6,0
2017	80,5	4.830	6,0
2018	80,3	4.818	6,0
2019	80,1	4.806	6,0

Quellen: [2, 65, 128-135]

Unter Berücksichtigung der erwähnten Unterschätzungen durch Ausschluss bestimmter Risikogruppen ist somit von einer gleichbleibenden Tendenz der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren auszugehen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (diagnostizierte Patienten mit chronischer HC)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
OBV/PTV/r+DSV ±RBV Patienten mit chronischer Hepatitis C	33.111 (24.833 - 41.390) <sup>a</sup>	28.640 (21.481 - 35.801) <sup>a</sup>
<p>a: Diese Zahl bezieht sich auf diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-1a und Genotyp-1b, d. h. anti-HCV-Antikörper und HCV-PCR (Polymerase-Kettenreaktion)-positiv (virämische Rate). Es wurden unvorbehandelte und vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose in die Zielpopulation einbezogen. Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden nachfolgend zusätzlich als gesonderte Population aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

DSV ist zugelassen in Kombination mit OBV/PTV/r (OBV/PTV/r+DSV) für die Behandlung von erwachsenen HCV-infizierten Patienten mit Genotyp-1 [49].

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation wird von einer Gesamtbevölkerung von 80.767.500 Menschen in Deutschland ausgegangen (Stand 31. Dezember 2013, [136]). Etwa 84% der Bevölkerung (dies entspricht 67.844.700 Menschen) sind älter als 18 Jahre [137, 138]. Die Anzahl der GKV-Versicherten beträgt nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit 69.861.000 Menschen in Deutschland (Stand Juni 2014). Wird von einem prozentualen Anteil der Erwachsenen von 84% ausgegangen, ergeben sich 58.683.240 GKV-Versicherte über 18 Jahre. Ausgehend von einer Prävalenz auf Grundlage der gemeldeten Antikörper-positiven Fälle von 0,4% (Spannweite 0,3% - 0,5%) [2, 109, 110] ergeben sich 234.733 (176.050 - 293.416) Personen mit HCV. Bei geschätzten 67% der Patienten liegt eine cHCV-Infektion vor, d. h. ein Nachweis von HCV RNA mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Testung [126, 139]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 157.271 (117.953 - 196.589) Patienten mit cHC. Da nur ein Anteil von ungefähr 30% der cHCV-Infektionen diagnostiziert ist und demnach auch für eine Behandlung zur Verfügung steht [2, 140], ergeben sich als GKV-Zielpopulation 47.181 (35.386 - 58.977) Patienten mit diagnostizierter cHC (siehe Tabelle 3-9).

Die Zielpopulation der diagnostizierten Patienten reduziert sich nach Berücksichtigung der Patienten mit Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, auf 28.640 (21.481 - 35.801).

Ein Unterschied zu der Aussage von Cornberg et al. von schätzungsweise 100.000 diagnostizierten Krankheitsfällen ist dadurch begründet, dass sich die Autoren auf die HCV-Prävalenz, d. h. die Antikörper-positiven Fälle, fokussieren [108]. Da sowohl akut Erkrankte als auch bereits erfolgreich therapierte oder spontan ausgeheilte Patienten weiterhin Antikörper-positiv sind, stellt die angenommene Zahl von 100.000 diagnostizierten Fällen mit cHCV-Infektion eine Überschätzung der Patientenpopulation dar. Nur diejenigen Patienten, die sowohl Antikörper-positiv als auch mittels PCR-Testung HCV-RNA-positiv sind, können zu der Gruppe der therapierbaren chronischen HCV-Patienten zählen, sofern diese diagnostiziert werden.

Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation ausgehend von der deutschen Gesamtbevölkerung (Stand 31. Dezember 2013)

	In Prozent (%)			Zielpopulation (absolute Zahlen)		
	Mittelwert/ Schätzwert	Min.	Max.	Mittelwert/ Schätzwert	Min.	Max.
Gesamtbevölkerung	100			80.767.500	-	-
GKV-Versicherte über 18 Jahre	72,7			58.683.240	-	-
HCV-Prävalenz (Antikörper-Pos.)	0,4	0,3	0,5	234.733	176.050	293.416
Chronische HCV-Infektion (PCR; virämische Rate)	67	-	-	157.271	117.953	196.589
Diagnoserate	30			47.181	35.386	58.977
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; Max.: Maximum; Min.: Minimum; PCR: Polymerase-Kettenreaktion						

Quelle: [2, 126, 136-138, 141, 142]

Die Berechnung der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung erfolgt analog zur Berechnung der GKV-Zielpopulation. Es wird von einer Gesamtbevölkerung von 67.844.700 Personen über 18 Jahren ausgegangen, die zur weiteren Berechnung herangezogen wird.

### Anteil der Patienten mit einer cHCV-Infektion vom Genotyp-1

OBV/PTV/r+DSV ist für die Behandlung von Genotyp-1-Patienten zugelassen. Ausgehend von der oben erwähnten Anzahl an diagnostizierten cHC-Patienten weisen nach Hüppe et al. 61,7% eine Infektion mit HCV-Genotyp-1 auf [7] (Abbildung 3). Daraus ergibt sich eine Anzahl von 29.111 (21.833 - 36.389) GKV-Versicherten mit diagnostizierter cHC vom Genotyp-1 [7]. In dieser Versichertenpopulation sind alle Subtypen des Genotyp-1 unabhängig des Behandlungsstatus enthalten. Des Weiteren sind Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose beinhaltet.

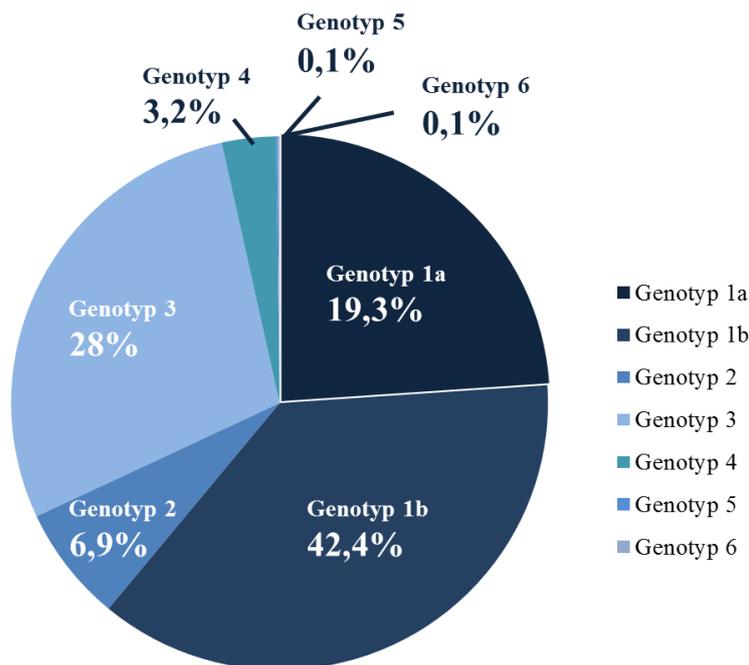


Abbildung 3: Anteile der Genotypen innerhalb der cHCV-Infektion

Quelle: modifiziert nach [7]

Der Genotyp-1 kann in die Subgenotypen-1a und -1b unterteilt werden. Die Angaben schwanken zwischen 28% – 36,2% für den Subgenotyp-1a und 44,3% – 50% für den Subgenotyp-1b [119, 120, 122]. Es wird ein gemittelter prozentualer Anteil von 19,3% und 42,4% für die Berechnung von Genotyp-1a und Genotyp-1b (respektive) angenommen. Daraus ergeben sich 9.091 (6.818 - 11.364) Patienten mit Genotyp-1a und 20.020 (15.015 - 25.025) Patienten mit Genotyp-1b.

### ***HCV-Genotyp-1 unvorbehandelte und mit peg-IFN/RBV und TVR/BOC vorbehandelte Patienten***

Da die Infektion bei etwa 75% der Betroffenen asymptomatisch verläuft [135], wird gegenwärtig davon ausgegangen, dass nur 20% - 30% der prävalenten Patienten klinisch-labordiagnostisch diagnostiziert werden. Wird von einem diagnostizierten Anteil von 30% und einem Anteil des Genotyp-1 von 61,7% ausgegangen, reduziert sich die Zielpopulation demzufolge auf die bereits oben genannten 29.111 (21.833 - 36.389) Patienten mit diagnostizierter cHC vom Genotyp-1. Die diagnostizierten Patienten umfassen sowohl unvorbehandelte als auch mit peg-IFN/RBV Dual-Therapie oder TVR- bzw. BOC-basierte Triple-Therapie vorbehandelte Patienten. Eine Schätzung der vorbehandelten Patienten ist über die aktuellen Verordnungsdaten für peg-IFN/RBV und die durchschnittlichen in der Literatur beschriebenen Raten des Therapieversagens einer Dual-Therapie oder einer Triple-Therapie möglich. Es wird von einem Verhältnis von 25/75 (unvorbehandelt/vorbehandelt) ausgegangen [143, 144]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 7.278 (5.458 - 9.097) unvorbehandelten und 21.833 (16.375 - 27.292) vorbehandelten GKV-versicherten Patienten mit cHC vom Genotyp-1. Für die Subtypen-1a und -1b wird analog das Verhältnis von 25/75

angesetzt. Daraus ergeben sich 2.276 (1.707 - 2.846) unvorbehandelte und 6.829 (5.122 - 8.537) vorbehandelte Patienten mit cHC vom Subgenotyp-1a sowie 5.001 (3.751 - 6.252) unvorbehandelte und 15.004 (11.253 - 18.755) vorbehandelte Patienten mit Subgenotyp-1b.

### ***HCV-Genotyp-1-Patienten mit Zirrhose und HCC***

Die HCV-Infektion kann bei einem beträchtlichen Anteil an Patienten zu einer Fibrose und Zirrhose und letzten Endes auch zu einem HCC führen. Bei 15% – 30% der chronisch Infizierten entwickelt sich innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose [2]. Die Dauer und Wahrscheinlichkeit für eine Zirrhose oder ein Karzinom hängen stark von dem Alter, der Dauer der Infektion sowie dem Gesundheitszustand (HIV-HBV-Ko-Infektion) und dem Gesundheitsverhalten (z. B. Alkohol-/Tablettenmissbrauch) ab [23]. Chen et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit, eine terminale Lebererkrankung zu bekommen, bei 10% – 20% über 20 Jahre liegt [23]. Eine internationale Untersuchung der WHO zeigt, dass in Westeuropa 38% der Zirrhose-Fälle auf HCV-Infektionen zurückzuführen sind. Im Falle des HCC sind es sogar 44% [64].

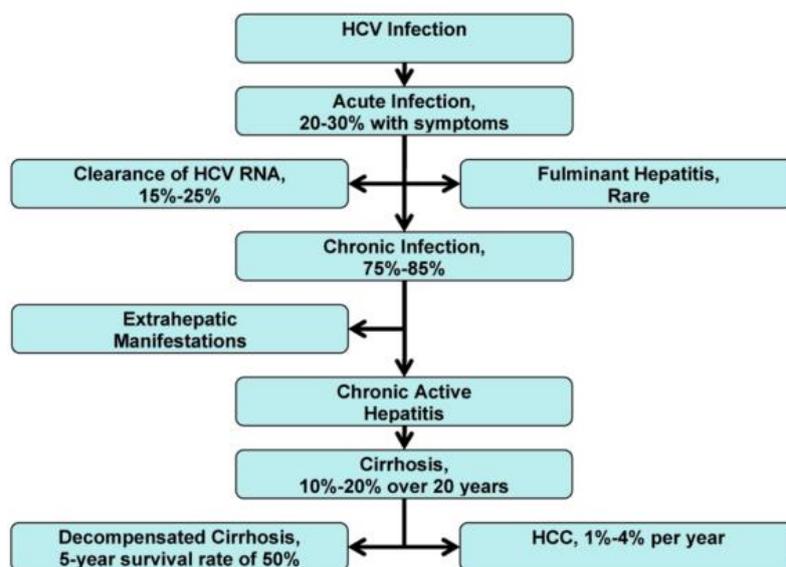


Abbildung 4: Natürlicher Verlauf einer HCV-Infektion

Quelle: [23]

Für die Berechnung des Anteils der Zirrhose bei cHC-Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp-1 wird ein Verhältnis von 95/5 für Patienten ohne Zirrhose bzw. mit kompensierter Zirrhose angenommen [143, 144]. Des Weiteren erfolgt eine Unterteilung der Patienten nach Fortschreiten der Zirrhose in kompensierte und dekompenzierte Zirrhose sowie HCC. Der Verlauf einer Zirrhose wurde in unterschiedlichen Untersuchungen als lineare Weiterentwicklung der Lebererkrankung beschrieben [9, 145]. Mithilfe eines Regressionsmodells konnte errechnet werden, dass anteilig 1,4% der HCV-Patienten eine dekompenzierte Zirrhose und 0,2% ein HCC im Verlauf ihrer HCV-Erkrankung entwickeln

[145]. Demnach weisen 3,4% der Patienten eine kompensierte Zirrhose auf. Die Zielpopulation setzt sich aus 29.111 (21.833 - 36.389) Patienten mit cHC vom Genotyp-1 zusammen. Davon sind 6.914 (5.185 - 8.642) Patienten unvorbehandelt und 20.742 (15.556 - 25.927) vorbehandelt. Für den Anteil der Patienten mit kompensierter Zirrhose ergeben sich 989 (743 - 1.237) Patienten, wovon 247 (186 - 309) unvorbehandelt und 742 (557 - 928) vorbehandelt sind. Für die Subtypen-1b und -1a ergeben sich anteilig die in Tabelle 3-10 genannten Patientenzahlen:

Tabelle 3-10: Anteil der GKV-Patienten mit Genotyp-1b und -1a nach Vorbehandlungsstatus und Zirrhose aufgetrennt

<b>Patienten-Charakteristika</b>	<b>Anteil der Patienten an der GKV-Zielpopulation</b>
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	4.751 (3.563 - 5.939)
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	14.249 (10.687 - 17.811)
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	2.163 (1.622 - 2.703)
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	6.488 (4.866 - 8.110)
unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	170 (128 - 213)
vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	510 (383 - 638)
unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	77 (58 - 97)
vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	232 (174 - 290)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus	

### ***Anteil der Patienten mit Lebertransplantation***

Eine dekompenzierte Zirrhose stellt eine Kontraindikation für eine IFN-basierte antivirale Therapie dar, da die Behandlung mit einem signifikant erhöhten Risiko von schweren Komplikationen behaftet ist [20]. Bis zur Einführung neuartiger Therapien war die einzige Option bei einer dekompenzierten Leberzirrhose und/oder HCC eine Lebertransplantation [146]. Heutzutage besteht die Möglichkeit, auf IFN-freie Therapieregime zurückzugreifen, um Patienten mit dekompenzierter Zirrhose mit DAAs zu therapieren.

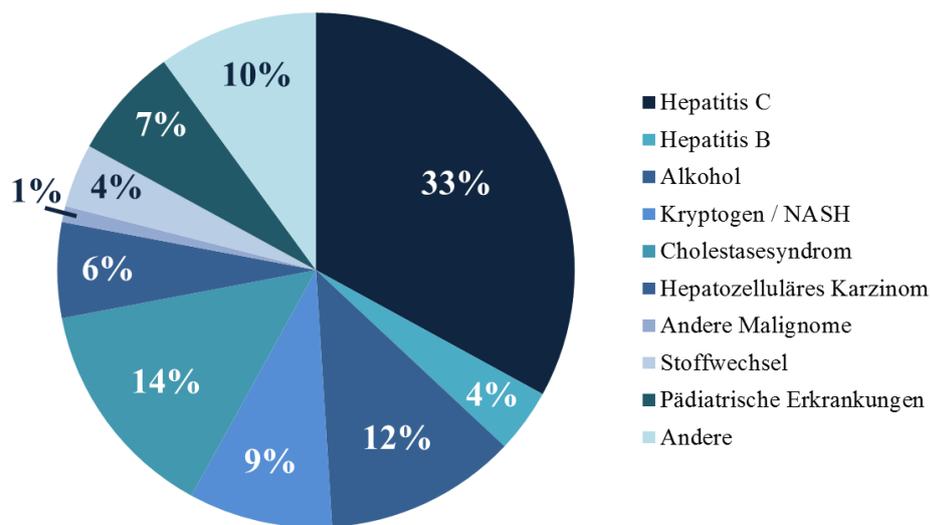


Abbildung 5: Gründe für Lebertransplantation in den USA 1992 - 2007

Abkürzungen: NASH: „non-alcoholic steatohepatitis“

Quelle: modifiziert nach [147]

Nach Angaben des TCCE wurden im Jahr 2004 in 25 Ländern der EU 6.411 Lebertransplantationen durchgeführt. Innerhalb Europas variierte die Transplantationsrate von 0,002 - 0,563 pro 100.000 Einwohner [118]. Im Jahr 2011 waren von 1.199 Lebertransplantationen in Deutschland 272 auf eine HCV-Infektion zurückzuführen. Dies entspricht 23% der gesamten Transplantationen [126]. Bezogen auf den Anteil der GKV-versicherten Patienten über 18 Jahre (72,7%) entspricht dies 198 Lebertransplantationen. Wird davon ausgegangen, dass die Genotypenverteilung bei Patienten nach einer Lebertransplantation gleich bleibt (Genotyp-1: 61,7%), ergeben sich 122 Lebertransplantationen bei GKV-Versicherten mit Genotyp-1-Infektion.

#### **Anteil der Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion**

OBV/PTV/r+DSV +RBV wurde in HCV-HIV-ko-infizierten Patienten unabhängig vom Vorbehandlungsstatus oder einer bestehenden Zirrhose untersucht. Weltweit waren im Jahr 2010 von den 34 Millionen HIV-infizierten Patienten 5 Millionen zusätzlich mit HCV infiziert. Die Prävalenz der Ko-Infektion variiert sehr stark innerhalb unterschiedlicher Regionen. In Gebieten in Osteuropa sind Ko-Infektionen mit Raten bis zu 70% möglich. Nach Hüppe et al. wird von einem prozentualen Anteil von 4,7% der HCV-HIV-ko-infizierten Patienten an der Gesamtheit aller cHC Erkrankten in Deutschland ausgegangen [7]. Daraus ergeben sich in der GKV-Zielpopulation 2.218 (1.663 - 2.772) Patienten mit einer HCV-Infektion (Genotypen-1 - -6) und einer zusätzlichen HIV-Infektion. Für den Anteil der Genotyp-1-Patienten wird wiederum analog ein Anteil von 61,7% an der Gesamtheit der HCV-HIV-ko-infizierten Patienten errechnet (nach [7]). Daraus ergeben sich als GKV-Zielpopulation 1.368 (1.026 - 1.710) Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion vom Genotyp-1.

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	erheblich	4.751 (3.563 - 5.939)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten ohne Zirrhose	erheblich	14.249 (10.687 - 17.811)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	erheblich	2.163 (1.622 - 2.703)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten ohne Zirrhose	erheblich	6.488 (4.866 - 8.110)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	170 (128 - 213)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	510 (383 - 638)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	77 (58 - 97)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	beträchtlich	232 (174 - 290)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>a</sup></b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	beträchtlich	122
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>a</sup></b>			
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	beträchtlich	1.368 (1.026 - 1.710)
<p>a: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin</p>			

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

Die Anzahl der Patienten in den Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus der Herleitung der Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

Das Ausmaß des Zusatznutzens der einzelnen Patientengruppen ergibt sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von OBV/PTV/r+DSV ±RBV der direkt vergleichenden Studien MALACHITE-I und MALACHITE-II (unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a/1b-Patienten ohne Zirrhose) sowie der Studien PEARL-III, PEARL-II, PEARL-IV, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-II, CORAL-I/Kohorte-1 und TURQUOISE-I (unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a/1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose, Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation; Genotyp-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion).

### **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.*

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur sowie den dort zitierten Quellen entnommen.

Zur Bestimmung bzw. Abschätzung der epidemiologischen Daten der HCV-Infektion in Deutschland wurden die Veröffentlichungen des RKI herangezogen. Des Weiteren wurden aus der Literatur Angaben zu den verschiedenen Therapielinien, dem Behandlungsstatus der Patienten (unvorbehandelt/vorbehandelt) sowie über die Verteilung von Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose abgeleitet.

Die gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und aller Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [148].

### **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] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15.
- [2] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Zur Situation der wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahre 2013. 2014. Verfügbar unter: [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). [Zugriffsdatum: 28.11.2014].
- [3] Das D, Hong J, Chen SH, Wang G, Beigelman L, Seiwert SD, et al. Recent advances in drug discovery of benzothiadiazine and related analogs as HCV NS5B polymerase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2011;19(16):4690-703.
- [4] Choo QL, 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.

- [5] Robert Koch-Institut (RKI). RKI - Ratgeber für Ärzte - Hepatitis C. 2014 [updated: 03.04.2014]. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HepatitisC.htm](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisC.htm) l. [Zugriffsdatum: 03.04.2014].
- [6] Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:54-60.
- [7] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Z Gastroenterol.* 2008;46(1):34-44.
- [8] Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology.* 2008;47(4):1371-83.
- [9] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol.* 2001;34(5):730-9.
- [10] Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Mullhaupt B, et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;51(4):655-66.
- [11] Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, Duan Z, El-Serag HB. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014;60(1):98-105.
- [12] Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(8):595-610.
- [13] Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405-16.
- [14] Legrand-Abravanel F, Colson P, Leguillou-Guillemette H, Alric L, Ravaux I, Lunel-Fabiani F, et al. Influence of the HCV subtype on the virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *J Med Virol.* 2009;81(12):2029-35.
- [15] World Health Organization (WHO). Media Centre: Hepatitis C. 2014 [updated: April 2014]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. [Zugriffsdatum: April 2014].
- [16] Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C - Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J.* 2012(1):1-7.
- [17] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74.
- [18] World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Verfügbar unter: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1). [Zugriffsdatum: 12.09.2014].
- [19] Vogt M, Muhlbauer F, Braun SL, Lang T, Busch R, Lange R, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C infection after cardiac surgery in childhood before and after blood donor screening. *Infection.* 2004;32(3):134-7.
- [20] 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.

- [21] Heim MH. Innate immunity and HCV. *J Hepatol.* 2013;58(3):564-74.
- [22] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392-420.
- [23] Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):47-52.
- [24] Seeff LB. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* 2009;29, Suppl 1, :89-99.
- [25] Rockey DC, Friedman SL. Chapert 6 - Hepatic Fibrosis and Cirrhosis In: Boyer T.D. WTL, Manns M.P., Zakim D., Hrsg. Zakim and Boyer's Hepatology (Fifth Edition). Edinburgh: W.B. Saunders; 2006. S. 87-109.
- [26] Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1, :S38-53.
- [27] Sauerbruch T, Appenrodt B, Schmitz V, Spengler U. The conservative and interventional treatment of the complications of liver cirrhosis: Part 2 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(8):126-32, I.
- [28] Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
- [29] Tillmann HL, McHutchison J. Hepatitis C. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP. Zakim und Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 5. Auflage. 2006.
- [30] Friedrich-Rust M, Vermehren J. [Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis in clinical practice]. *Z Gastroenterol.* 2013;51(1):43-54.
- [31] Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431-5.
- [32] Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S47-56.
- [33] 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;22(6):696-9.
- [34] Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP, Deutsche Gesellschaft für Pathologie DGfV-uSKH. [Biopsy diagnosis of chronic hepatitis]. *Z Gastroenterol.* 2004;42(2):175-85.
- [35] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
- [36] Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45(3):797-805.
- [37] 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.
- [38] Grebely J, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Conway B, Tyndall MW. Factors associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus among illicit drug users. *Can J Gastroenterol.* 2007;21(7):447-51.
- [39] Goossens N, Negro F. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):147-56.
- [40] Alberti A, Benvegnu L. Management of hepatitis C. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S104-18.
- [41] Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(6):362-71.

- [42] Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992-1002.
- [43] Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014;370(3):222-32.
- [44] Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1594-603.
- [45] Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1604-14.
- [46] Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1973-82.
- [47] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
- [48] Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359–65.
- [49] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera® 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [50] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-73 e1.
- [51] American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. Verfügbar unter: <http://www.hcvguidelines.org/fullreport>. [Zugriffsdatum: 18.11.2014].
- [52] Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, et al. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1450-5 e2.
- [53] Zeuzem S, Mensa FJ. Concordance between sustained virologic response week 12 (SVR12) and SVR24 in genotype 1 hepatitis C virus patients receiving interferon-free treatment in the SOUND-C2 study. *Hepatology.* 2013;58(4):1516.
- [54] Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low Relapse Rate Leads to High Concordance of Sustained Virologic Response (SVR) at 12 Weeks with SVR at 24 Weeks After Treatment With ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in the AVIATOR Study. *Clin Infect Dis.* 2014.
- [55] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Januar 2015.
- [56] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.

- [57] Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347(13):975-82.
- [58] Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358(9286):958-65.
- [59] Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195-206.
- [60] Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399-401.
- [61] Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1338-45, 45 e1-7.
- [62] Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009;41(10):1100-4.
- [63] Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009;41(10):1105-9.
- [64] Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.
- [65] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 - Zur Situation der wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahre 2012. 2013. Verfügbar unter: [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). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [66] Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(1):79-83.
- [67] John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Krajden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(10):2439-48.
- [68] Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005;41(4):790-800.
- [69] Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(2):406-12.
- [70] Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2007;46(3):420-31.

- [71] Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509-16 e1.
- [72] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
- [73] 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;308(24):2584-93.
- [74] Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007;147(10):677-84.
- [75] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of Sustained Virological Responders With Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(3):833-44.
- [76] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):280-8, 8 e1.
- [77] Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*. 2011;54(5):1547-58.
- [78] 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*. 2014;174(2):204-12.
- [79] Dieperink E, Pocha C, Thuras P, Knott A, Colton S, Ho SB. All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):872-80.
- [80] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):889-900.
- [81] Wiese M, Fischer J, Lobermann M, Gobel U, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology*. 2014;59(1):49-57.
- [82] Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patients' perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:16.
- [83] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013;58(1):428-38.
- [84] Sharma P, Lok AS. Interferon-free treatment regimens for hepatitis C: are we there yet? *Gastroenterology*. 2011;141(6):1963-7.
- [85] Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16.
- [86] Kiser JJ, Flexner C. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infection. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:427-49.
- [87] Kronenberger B, Welzel TM, Zeuzem S. Interferonfreie Therapie der Hepatitis C - wie und wann wird sie Realität? *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(36):1796-800.

- [88] Pearlman BL. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):717-28.
- [89] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: April 2014.
- [90] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Olysio® 150 mg Hartkapseln (Simeprevir). Stand: Juni 2014.
- [91] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza® 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: August 2014.
- [92] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: November 2014.
- [93] Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Hüppe D, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C: Addendum zur Hepatitis C Leitlinie. 2014. Verfügbar unter: [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). [Zugriffsdatum: 24.09.2014].
- [94] Sherman RE, Li J, Shapley S, Robb M, Woodcock J. Expediting drug development--the FDA's new "breakthrough therapy" designation. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1877-80.
- [95] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/353.
- [96] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/354.
- [97] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/359.
- [98] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-II). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/358.
- [99] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-III). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/355.
- [100] AbbVie Inc. Clinical Study Report (Primary Analysis): A Randomized, Double-Blind, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With and Without

- Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (PEARL-IV). 2014. Dokumentnr.: R&D/13/356.
- [101] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon  $\alpha$ -2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE I). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003754-84.
- [102] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated Interferon  $\alpha$ -2a and Ribavirin in Treatment-Experienced Adults with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection (MALACHITE-II). 2013. Dokumentnr.: EudraCT 2012-003738-18.
- [103] AbbVie Inc. Updated Interim Report: A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1) Coinfection (TURQUOISE-I). 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0935.
- [104] AbbVie Inc. Clinical Study Protocol: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-term Outcomes with ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (TOPAZ II). 2014.
- [105] AbbVie Inc. Interim Report: A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014. Dokumentnr.: R&D/13/357.
- [106] AbbVie Inc. Updated Interim Report: Open-label, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Combination of ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipients with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. 2014. Dokumentnr.: R&D/14/0698.
- [107] AbbVie Inc. Clinical Study Report: An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Combination of ABT-450/r/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection taking Methadone or Buprenorphine. 2014. Dokumentnr.: R&D/13/360.
- [108] Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 2:30-60.
- [109] 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(5-6):707-15.
- [110] Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(5):429-35.

- [111] Thierfelder W., Meisel H., Schreier E., Dortschy R., (RKI) RK-I. Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 - Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitswesen*. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [112] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 33 - DRUCK-Studie: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland 2012. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/33\\_12.pdf;jsessionid=9BD9DE4941486F32E6E9136043D21A9E.2\\_cid363?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/33_12.pdf;jsessionid=9BD9DE4941486F32E6E9136043D21A9E.2_cid363?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [113] Robert Koch-Institut (RKI). Newsletter - DRUCK-Studie: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland (2. Newsletter Februar 2013). 2013. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_02-2013.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_02-2013.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [114] Robert Koch-Institut (RKI). Newsletter - DRUCK-Studie: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland (4. Newsletter Januar 2014). 2014. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_01-2014.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_01-2014.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [115] Robert Koch-Institut (RKI). Newsletter - DRUCK-Studie: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland (3. Newsletter August 2013). 2013. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter\\_08-2013.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/Newsletter_08-2013.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [116] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 115 Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
- [117] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Datenstand 1. März 2014. 2014. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch\\_2013.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [118] Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009;9:34.
- [119] 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;60(2):122-5.
- [120] Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol*. 2002;40(5):1866-8.
- [121] 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. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(11):1215-20.
- [122] Amanzada A, Schneider S, Moriconi F, Lindhorst A, Suermann T, van Thiel DH, et al. Early anemia and rapid virological response improve the predictive efficiency of IL28B-genotype for treatment outcome to antiviral combination therapy in patients infected with chronic HCV genotype 1. *J Med Virol*. 2012;84(8):1208-16.
- [123] Haushofer AC, Koptý C, Hauer R, Brunner H, Halbmayr WM. HCV genotypes and age distribution in patients of Vienna and surrounding areas. *J Clin Virol*. 2001;20(1-2):41-7.

- [124] Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Luger C, Ziachehabi A, Strauss R, et al. Chronic hepatitis C in Austria, 1992-2006: genotype distribution and demographic factors. *Euro Surveill.* 2010;15(8):19492.
- [125] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(2):245-64.
- [126] 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;21 Suppl 1:5-33.
- [127] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2009. (Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin). Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [128] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 49 - Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006. 2007. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re3BNEVpkzVE/PDF/23GEplDh8xTWI2.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re3BNEVpkzVE/PDF/23GEplDh8xTWI2.pdf). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [129] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 46 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2007. 2008. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re1a8pZddzbK2/PDF/22K8dOw8hPcY.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re1a8pZddzbK2/PDF/22K8dOw8hPcY.pdf). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [130] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009. 2010. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/reaN2E7gpPCX/PDF/23JYnredA5M4XPs.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reaN2E7gpPCX/PDF/23JYnredA5M4XPs.pdf). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [131] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. 2011. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29\\_11.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29_11.pdf?blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [132] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 38 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. 2012. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38\\_12.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [133] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 30 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahr 2012. 2013. Verfügbar unter: [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). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [134] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 31 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis C im Jahr 2013. 2014. Verfügbar unter:

- [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). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [135] Robert Koch-Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 29 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2010. 2011. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29\\_11.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/29_11.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [136] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 - Stand vom 10.04.2014. 2014. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [137] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [138] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand auf Grundlage früherer Zählungen. 2014. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html>. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [139] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Muller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PLoS One*. 2012;7(7):e41206.
- [140] Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin Nr. 20 - Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2008. 2009. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/20\\_09.pdf?\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/20_09.pdf?_blob=publicationFile). [Zugriffsdatum: 03.12.2014].
- [141] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand Juni 2014. 2014. Verfügbar unter: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2014Bund\\_Juni\\_2014.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf). [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [142] Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 15 - Hepatitis C. 2003. Verfügbar unter: <https://www.gbe-bund.de/pdf/Heft15.pdf>. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [143] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofobuvir\\_2014-02-01-D-091\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofobuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [144] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir 2014.
- [145] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-442/Modul4A.pdf>. [Zugriffsdatum: 15.08.2014].
- [146] Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2001;1(3):197-203.
- [147] O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008;134(6):1764-76.
- [148] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapien. 2015.

### 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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-12 bis 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV ±RBV	1 Zyklus	84 oder 168 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV	1 Zyklus	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	28 <sup>b</sup> oder 48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 24 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV (28 Wochen) oder 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	196 oder 336 Tage: BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV	1 Zyklus	84 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	84 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	28 <sup>b</sup> oder 48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 24 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV (28 Wochen) oder 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	196 oder 336 Tage: BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	84 Tage

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 44 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	168 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	168 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 44 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV	1 Zyklus	336 Tage: BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	1 Zyklus	168 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV <sup>c</sup>	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV <sup>c</sup>	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</b>				
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV ±RBV	1 Zyklus	84 oder 168 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	1 Zyklus	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Unvorbehandelte Patienten/vorbehandelte Patienten mit Relapse mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 [1].</p> <p>b: Unvorbehandelte Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 8 und 24 [2].</p> <p>c: Angaben zum Behandlungsmodus wurden einem systematischen Review entnommen [3].</p> <p>* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].</p> <p>** Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-12 entsprechen den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen, mit Ausnahme der Angaben bei Patienten nach Lebertransplantation. Die Angaben zum Behandlungsmodus einer peg-IFN/RBV-basierten Dual-Therapie bei Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation wurden einem systematischen Review entnommen [3].

**Behandlungsmodus von OBV/PTV/r+DSV**

Das zu bewertende Arzneimittel DSV wird zweimal täglich mit der Fixkombination OBV/PTV/r (einmal täglich) über 12 oder 24 Wochen verabreicht. Unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose sowie unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose werden für 12 Wochen behandelt; unvorbehandelte/vorbehandelte Genotyp-1a-Patienten mit Zirrhose für 24 Wochen. Bei Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt) erfolgt die Therapie ohne die zusätzliche Gabe von RBV. Bei den anderen Patienten wird zusätzlich RBV verabreicht. Genotyp-1-Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion werden analog zu den monoinfizierten Genotyp-1-Patienten behandelt. Patienten nach einer Lebertransplantation werden für 24 Wochen therapiert und erhalten immer zusätzlich RBV [10, 11].

**Behandlungsmodus TVR+peg-IFN-alfa/RBV**

Während der ersten 12 Wochen der Therapie TVR+peg-IFN-alfa/RBV wird TVR dreimal täglich in Kombination mit peg-IFN (peg-IFN-alfa-2a oder -2b, einmal wöchentlich) und RBV (zweimal täglich) eingenommen. Ist zu Woche 4 und zu Woche 12 keine HCV-RNA nachweisbar, folgen 12 Wochen Therapie mit peg-IFN-alfa/RBV. Bei nachweisbarer HCV-RNA wird eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen mit einer 36-wöchigen peg-IFN/RBV-Behandlung empfohlen. Für Patienten mit Zirrhose ist immer eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen vorgesehen [1].

**Behandlungsmodus BOC+peg-IFN-alfa/RBV**

Einer einleitenden Therapie mit peg-IFN (peg-IFN-alfa-2a oder -2b, einmal wöchentlich) und RBV (zweimal täglich) über 4 Wochen folgt in unvorbehandelten Genotyp-1a oder -1b-Patienten ohne Zirrhose die Behandlung mit BOC+peg-IFN/RBV, wobei BOC dreimal täglich verabreicht wird. Ist zu Woche 8 und Woche 24 keine HCV-RNA nachweisbar, kann die Therapie nach 24 Wochen Behandlung mit BOC+peg-IFN/RBV beendet werden. Bei nachweisbarer HCV-RNA zu Woche 8 und fehlendem Nachweis zu Woche 24 sollte die Behandlung mit BOC+peg-IFN/RBV über 32 Wochen fortgesetzt werden, gefolgt von einer 12-wöchigen Behandlung mit peg-IFN/RBV. Bei vorbehandelten Patienten ohne Zirrhose ist immer eine 48-wöchige Therapie mit 4 Wochen peg-IFN/RBV, 32 Wochen BOC+peg-IFN/RBV und 12 Wochen peg-IFN/RBV vorgesehen. Patienten mit Zirrhose werden unabhängig von einer möglichen Vorbehandlung über 4 Wochen mit peg-IFN/RBV gefolgt von 44 Wochen BOC+peg-IFN/RBV behandelt [2].

**Behandlungsmodus peg-IFN-alfa-2a/RBV**

Die Behandlung mit peg-IFN-alfa-2a (einmal wöchentlich) und RBV (zweimal täglich) erfolgt in unvorbehandelten Genotyp-1a und -1b-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose über 48 Wochen. Wird zu Woche 4 und zu Woche 24 keine HCV-RNA nachgewiesen, kann die Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden. Bei vorbehandelten Genotyp-1a und -1b-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose sowie bei Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion wird immer eine Therapie über 48 Wochen empfohlen [12, 13].

Die Behandlung bei Patienten nach einer Lebertransplantation mit peg-IFN-alfa-2a und RBV erfolgt über 48 Wochen [3].

### Behandlungsmodus peg-IFN-alfa-2b/RBV

Die Behandlung mit peg-IFN-alfa-2b (einmal wöchentlich) und RBV (zweimal täglich) erfolgt in unvorbehandelten Genotyp-1a und -1b-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose über 48 Wochen. Wird zu Woche 4 und zu Woche 24 keine HCV-RNA nachgewiesen, kann die Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden. Bei vorbehandelten Genotyp-1a und -1b-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose sowie bei Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion wird immer eine Therapie über 48 Wochen empfohlen [14, 15].

Die Behandlung bei Patienten nach einer Lebertransplantation mit peg-IFN-alfa-2b und RBV erfolgt über 48 Wochen [3].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-13: 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)
DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV ±RBV	84 oder 168 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV	84 Tage

<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>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV* (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	28 <sup>b</sup> oder 48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 24 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV (28 Wochen) oder 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	196 oder 336 Tage: BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV** (zweckmäßige Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	84 Tage

<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>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV* (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 <sup>a</sup> oder 48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (24 Wochen) oder 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	168 oder 336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	28 <sup>b</sup> oder 48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 24 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV (28 Wochen) oder 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV (48 Wochen)	196 oder 336 Tage: BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV** (zweckmäßige Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 32 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV 12 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	84 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	84 Tage
TVR+peg-IFN-alfa/RBV** (zweckmäßige Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 44 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	168 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 oder 48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	168 oder 336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	168 Tage

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>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV** (zweckmäßige Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 12 Wochen TVR+peg-IFN-alfa/RBV 36 Wochen peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen 4 Wochen peg-IFN-alfa/RBV 44 Wochen BOC+peg-IFN-alfa/RBV	336 Tage: BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	24 Wochen OBV/PTV/r+DSV +RBV	168 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</b>			
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	12 oder 24 Wochen OBV/PTV/r+DSV ±RBV	84 oder 168 Tage
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	48 Wochen peg-IFN-alfa-2a/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	48 Wochen peg-IFN-alfa-2b/RBV	336 Tage: peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Unvorbehandelte Patienten/vorbehandelte Patienten mit Relapse mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 [1].</p> <p>b: Unvorbehandelte Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Behandlungswoche 8 und 24 [2].</p> <p>* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].</p> <p>** Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	84 - 168 Tage	DSV: 500 mg (2x 250 mg)  +OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  ±RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	DSV: 42.000 - 84.000 mg  +OBV: 2.100 - 4.200 mg PTV: 12.600 - 25.200 mg r: 8.400 - 16.800 mg  ±RBV: 84.000 - 201.600 mg
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	196 - 336 Tage BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg	BOC: 168 - 224 DDD (403.200 - 537.600 mg) = 2.016 - 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 196 - 336 DDD (5.040 - 8.640 µg) = 28 - 48 Injektionen  RBV: 196 - 336 DDD (196.000 - 403.200 mg) = 980 - 2.016 Tabletten  BOC: 168 - 224 DDD (403.200 - 537.600 mg) = 2.016 - 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 196 - 336 DDD (2.800 - 5.760 µg) = 28 - 48 Injektionen

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	RBV: 196 - 336 DDD (196.000 - 336.000 mg) = 980 - 1.680 Tabletten
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 24 - 48 Tage RBV: 168 - 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 24 - 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 168 - 336 DDD (2.400 - 5.760 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 336.000 mg) = 840 - 1.680 Tabletten
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg	BOC: 224 DDD (537.600 mg) = 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten  BOC: 224 DDD (537.600 mg) = 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten  RBV: 84 DDD (84.000 - 100.800 mg) = 420 - 504 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	196 - 336 Tage BOC: 168 Tage peg-IFN-alfa: 28 Tage RBV: 196 Tage oder BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg	BOC: 168 - 224 DDD (403.200 - 537.600 mg) = 2.016 - 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 196 - 336 DDD (5.040 - 8.640 µg) = 28 - 48 Injektionen  RBV: 196 - 336 DDD (196.000 - 403.200 mg) = 980 - 2.016 Tabletten  BOC: 168 - 224 DDD (403.200 - 537.600 mg) = 2.016 - 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 196 - 336 DDD (2.800 - 5.760 µg) = 28 - 48 Injektionen

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	RBV: 196 - 336 DDD (196.000 - 336.000 mg) = 980 - 1.680 Tabletten
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 24 - 48 Tage RBV: 168 - 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5- 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 24 - 48 Tage RBV: 168 - 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 168 - 336 DDD (2.400 - 5.760 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 336.000 mg) = 840 - 1.680 Tabletten
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	RBV: 84 DDD (84.000 - 100.800 mg) = 420 - 504 Tabletten
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	168 oder 336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 24 Tage RBV: 168 Tage oder TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage BOC: 224 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg	BOC: 224 DDD (537.600 mg) = 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten  BOC: 224 DDD (537.600 mg) = 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten  RBV: 84 DDD (84.000 - 100.800 mg) = 420 - 504 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 24 - 48 Tage RBV: 168 - 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 168 - 336 DDD (4.320 - 8.640 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 403.200 mg) = 840 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	168 - 336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 24 oder 48 Tage RBV: 168 oder 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 168 - 336 DDD (2.400 - 5.760 µg) = 24 - 48 Injektionen  RBV: 168 - 336 DDD (168.000 - 336.000 mg) = 840 - 1.680 Tabletten
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	84 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 84 DDD (2.100 mg) PTV: 84 DDD (12.600 mg) r: 84 DDD (8.400 mg) = 168 Tabletten  DSV: 84 DDD (42.000 mg) = 168 Tabletten  RBV: 84 DDD (84.000 - 100.800 mg) = 420 - 504 Tabletten

<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) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (403.200 mg) = 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg	BOC: 308 DDD (739.200 mg) = 3.696  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten  BOC: 224 DDD (537.600 mg) = 2.688 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	168 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 168 DDD (4.200 mg) PTV: 168 DDD (25.200 mg) r: 168 DDD (16.800 mg) = 336 Tabletten  DSV: 168 DDD (84.000 mg) = 336 Tabletten  RBV: 168 DDD (168.000 - 201.600 mg) = 840 - 1.008 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	168 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 168 DDD (4.200 mg) PTV: 168 DDD (25.200 mg) r: 168 DDD (16.800 mg) = 336 Tabletten  DSV: 168 DDD (84.000 mg) = 336 Tabletten  RBV: 168 DDD (168.000 - 201.600 mg) = 840 - 1.008 Tabletten

<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) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage TVR: 84 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	TVR: 2.250 mg (6x 375 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	TVR: 84 DDD (189.000 mg) = 504 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage BOC: 308 Tage peg-IFN-alfa: 48 Tage RBV: 336 Tage	BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)  BOC: 2.400 mg (12x 200 mg)  peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	BOC: 308 DDD (739.200 mg) = 3.696 Tabletten  peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten  BOC: 308 DDD (739.200 mg) = 3.696 Tabletten  peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	168 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  RBV: 600 - 800 mg (3 - 4x 200 mg)	OBV: 168 DDD (4.200 mg) PTV: 168 DDD (25.200 mg) r: 168 DDD (16.800 mg) = 336 Tabletten  DSV: 168 DDD (84.000 mg) = 336 Tabletten  RBV: 168 DDD (100.800 - 134.400 mg) = 504 - 672 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 600 - 800 mg <sup>a</sup> (3 - 4x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (201.600 mg - 268.800 mg) = 1.008 - 1.344 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 600 - 800 mg <sup>a</sup> (3 - 4x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (201.600 mg - 268.800 mg) = 1.008 - 1.344 Tabletten
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</b>				
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	84-168 Tage	OBV: 25 mg (2x 12,5 mg) PTV: 150 mg (2x 75 mg) r: 100 mg (2x 50 mg)  DSV: 500 mg (2x 250 mg)  ±RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	OBV: 84 - 168 DDD (2.100 - 4.200 mg) PTV: 84 - 168 DDD (12.600 - 25.200 mg) r: 84 - 168 DDD (8.400 - 16.800 mg) = 168 - 336 Tabletten  DSV: 84 - 168 DDD (42.000 - 84.000 mg) = 168 - 336 Tabletten  ±RBV: 84 - 168 DDD (84.000 - 201.600 mg) = 420 - 1.008 Tabletten

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	336 Tage peg-IFN-alfa-2a: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2a: 180 µg  RBV: 1.000 - 1.200 mg (5 - 6x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2a: 336 DDD (8.640 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 - 403.200 mg) = 1.680 - 2.016 Tabletten
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	336 Tage peg-IFN-alfa-2b: 48 Tage RBV: 336 Tage	peg-IFN-alfa-2b: 100 - 120 µg  RBV: 1.000 mg (5x 200 mg)	peg-IFN-alfa-2b: 336 DDD (4.800 - 5.760 µg) = 48 Injektionen  RBV: 336 DDD (336.000 mg) = 1.680 Tabletten

a: Angaben zur Dosierung wurden einem systematischen Review entnommen [3].  
\* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].  
\*\* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.  
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DDD: Defined Daily Dose; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Verbrauch in Tabelle 3-14 wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, mit Ausnahme des Verbrauchs von RBV bei Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation. Diese wurden einem systematischen Review entnommen [3]. Basierend auf dem Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungstage wurde der

Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der Vergleichstherapien berechnet.

Da die Dosierung peg-IFN und RBV körpergewichtsabhängig gegeben wird [12, 15] und die unterschiedlichen Kosten transparent dargestellt werden sollen, wird hier von der sonst üblichen Annahme des Durchschnittsgewichts des Mikrozensus 2009 von 75,6 kg abgewichen [16]. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes beträgt das durchschnittliche Gewicht der Patienten in den Altersgruppen von 18 - 75 Jahren und mehr zwischen 68,8 kg und 78,3 kg [16]. Im Folgenden wird bei gewichtsabhängigen Dosierungen diese Gewichtsspanne berücksichtigt.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von OBV/PTV/r+DSV**

Für Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose ist in der Fachinformation eine tägliche Gabe der Wirkstoffkombination OBV/PTV/r+DSV vorgesehen. Die empfohlene Dosis der Fixkombination OBV/PTV/r sind zwei Tabletten (12,5 mg/75 mg/50 mg) morgens. DSV wird morgens und abends in einer Dosis von 250 mg eingenommen. Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose/ mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt) und Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose (unvorbehandelt/vorbehandelt) erhalten zusätzlich RBV [10, 11]. RBV wird gewichtsabhängig dosiert: Copegus<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einem Körpergewicht <75 kg in einer Gesamttagesdosis von 1.000 mg verabreicht, Patienten mit einem Gewicht  $\geq 75$  kg bekommen 1.200 mg am Tag. Rebetol<sup>®</sup> wird bei Patienten mit einem Gewicht von 65 kg - 80 kg in einer Dosis von 1.000 mg/Tag verabreicht [12, 15]. Genotyp-1-Patienten mit einer HCV-HIV-Ko-Infektion werden analog zu den monoinfizierten Patienten abhängig von ihrem Subgenotyp und dem Zirrhosestatus mit oder ohne RBV behandelt. Die RBV-Dosierung kann in Genotyp-1-Patienten nach Lebertransplantation angepasst werden. In der Studie CORAL-I erhielt die Mehrheit der Patienten eine Dosis von 600 - 800 mg/Tag [10].

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von TVR+peg-IFN/RBV**

Laut Fachinformation sollen dreimal täglich zwei Tabletten (375 mg) TVR eingenommen werden. Somit ergibt sich eine Gesamttagesdosis von 2.250 mg [1]. Peg-IFN-alfa-2a wird einmal wöchentlich in einer Dosis von 180  $\mu$ g subkutan injiziert. Patienten mit einem Gewicht <75 kg erhalten RBV in einer Dosis von 1.000 mg/Tag. Bei Patienten mit einem Gewicht  $\geq 75$  kg wird die Dosis auf 1.200 mg/Tag erhöht [12, 13]. Peg-IFN-alfa-2b kann laut Fachinformation nur zusammen mit BOC verabreicht werden. Eine Kombination mit TVR wird im Folgenden nicht aufgeführt [14].

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von BOC+peg-IFN/RBV**

BOC wird dreimal täglich in einer Dosis von 800 mg (vier Tabletten) eingenommen. Es ergibt sich eine Gesamttagesdosis von 2.400 mg [2]. Peg-IFN-alfa-2a wird einmal wöchentlich in einer Dosis von 180  $\mu$ g subkutan injiziert. Patienten mit einem Gewicht <75 kg erhalten RBV in einer Dosis von 1.000 mg/Tag. Bei Patienten mit einem Gewicht  $\geq 75$  kg wird die Dosis auf 1.200 mg/Tag erhöht [12, 13]. Die wöchentlich zu injizierende Dosis von peg-IFN-alfa-2b ist abhängig vom Körpergewicht der Patienten. Bei einem Gewicht von 65 kg - 75 kg wird eine

Dosis von 100 µg verabreicht. Patienten mit einem Gewicht von 76 kg - 85 kg bekommen 120 µg peg-IFN-alfa-2b. Auch die täglich verabreichte RBV-Dosis ist abhängig vom Körpergewicht. Patienten mit einem Gewicht von 65 kg - 80 kg erhalten 1.000 mg RBV verteilt auf zwei Dosen täglich [14, 15].

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von peg-IFN-alfa-2a/RBV**

Peg-IFN-alfa-2a wird einmal wöchentlich in einer Dosis von 180 µg subkutan injiziert. Patienten mit einem Gewicht <75 kg erhalten RBV in einer Dosis von 1.000 mg/Tag. Bei Patienten mit einem Gewicht ≥75 kg wird die Dosis auf 1.200 mg/Tag erhöht [12, 13]. Die Patienten nach Lebertransplantation mit Genotyp-1 oder Genotyp-4 erhalten eine geringere RBV-Dosierung von 600 - 800 mg/Tag [3].

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von peg-IFN-alfa-2b/RBV**

Die wöchentlich zu injizierende Dosis von peg-IFN-alfa-2b ist abhängig vom Körpergewicht der Patienten. Bei einem Gewicht von 65 kg - 75 kg wird eine Dosis von 100 µg verabreicht. Patienten mit einem Gewicht von 76 kg - 85 kg bekommen 120 µg peg-IFN-alfa-2b. Auch die täglich verabreichte RBV-Dosis ist abhängig vom Körpergewicht. Patienten mit einem Gewicht von 65 kg - 80 kg erhalten 1.000 mg RBV verteilt auf zwei Dosen täglich [14, 15]. Die Patienten nach Lebertransplantation mit Genotyp-1 oder Genotyp-4 erhalten eine geringere RBV-Dosierung von 600 - 800 mg/Tag [3].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
OBV/PTV/r	Viekirax <sup>®</sup> (AbbVie Ltd) 56 Filmtabletten mit 12,5 mg OBV, 75 mg PTV und 50 mg r 16.995,00 €	16.025,92 €
DSV	Exviera <sup>®</sup> (AbbVie Ltd) 56 Filmtabletten mit 250 mg DSV 1.655,00 €	1.561,99 €
RBV	Copegus <sup>®</sup> (Roche Pharma) N3; 168 Filmtabletten mit 200 mg 1.004,21 €	822,24 €
	Ribavirin <sup>®</sup> (Aurobindo) N3; 168 Filmtabletten mit 200 mg 744,29 €	707,69 €
TVR*	Incivo <sup>®</sup> (Janssen Cilag) N2; 168 Filmtabletten mit 375 mg 9.663,53 €	9.661,73 €
BOC	Victrelis <sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme) N2; 336 Hartkapseln mit 200 mg 3.146,09 €	3.144,29 €
peg-IFN-alfa-2a	Pegasys <sup>®</sup> (Roche Pharma) N3; 12 Fertigpen mit 180 µg 3.362,30 €	3.052,34 €
peg-IFN-alfa-2b	PegIntron <sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme) N3; 12 Fertigpens mit 100 µg 3.051,66 €	2.878,85 €
	PegIntron <sup>®</sup> (MSD Sharp & Dohme) N3; 12 Fertigpens mit 120 µg 3.481,20 €	3.283,86 €
* TVR+peg-IFN/RBV-basierte Triple-Therapie ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-15 wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand 1. November 2014 [17]). Von dem Apothekenabgabepreis wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a des SGB V abgezogen.

### 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 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Schwangerschaftsnachweis	0 - 14	0 - 14
		Vollständiger Blutstatus	0 - 8	0 - 8
		Elektrolyte	0 - 8	0 - 8
		Serumkreatinin	0 - 8	0 - 8
		Leberfunktionstest	0 - 8	0 - 8
		Harnsäure	0 - 8	0 - 8
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 4	3 - 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Blutbild	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (28 oder 48 Wochen)	Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
		Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	9 - 14	9 - 14
		Elektrolyte	9 - 14	9 - 14
		Serumkreatinin	9 - 14	9 - 14
		Leberfunktionstest	9 - 14	9 - 14
		Harnsäure	9 - 14	9 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	7 - 13	7 - 13
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13 - 14	13 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV+RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	8 - 11	8 - 11
		Vollständiger Blutstatus	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serumkreatinin	5	5
		Leberfunktionstest	5	5
		Harnsäure	5	5
		Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (28 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	9 - 14	9 - 14
		Elektrolyte	9 - 14	9 - 14
		Serumkreatinin	9 - 14	9 - 14
		Leberfunktionstest	9 - 14	9 - 14
		Harnsäure	9 - 14	9 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	7 - 13	7 - 13
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	8 - 11	8 - 11
		Vollständiger Blutstatus	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serumkreatinin	5	5
		Leberfunktionstest	5	5
		Harnsäure	5	5
		Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13 - 14	13 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	8 - 11	8 - 11
		Vollständiger Blutstatus	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serumkreatinin	5	5
		Leberfunktionstest	5	5
		Harnsäure	5	5
		Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 - 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Schilddrüsenfunktionswerte	7 - 13	7 - 13
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 - 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	8 - 11	8 - 11
		Vollständiger Blutstatus	5	5
		Elektrolyte	5	5
		Serumkreatinin	5	5
		Leberfunktionstest	5	5
		Harnsäure	5	5
		Bestimmung HCV-RNA	3	3
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13 - 14	13 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 14	11 - 14
		Vollständiger Blutstatus	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Serumkreatinin	8	8
		Leberfunktionstest	8	8
		Harnsäure	8	8
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	7 - 13	7 - 13
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 20	11 - 20
		Vollständiger Blutstatus	8 - 14	8 - 14
		Elektrolyte	8 - 14	8 - 14
		Serumkreatinin	8 - 14	8 - 14
		Leberfunktionstest	8 - 14	8 - 14
		Harnsäure	8 - 14	8 - 14
		Schilddrüsenfunktionswerte	8 - 14	8 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4 - 6	4 - 6
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 14	11 - 14
		Vollständiger Blutstatus	8	8
		Elektrolyte	8	8
		Serumkreatinin	8	8
		Leberfunktionstest	8	8
		Harnsäure	8	8
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 5	3 - 5
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13 - 14	13 - 14
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	11 - 14	11 - 14
		Vollständiger Blutstatus	8	08
		Elektrolyte	8	08
		Serumkreatinin	8	8
		Leberfunktionstest	8	8
		Harnsäure	8	8
		Bestimmung HCV-RNA	4	4
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
Bestimmung HCV-Genotyp	1	1		
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</b>				
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (12 oder 24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	0 - 14	0 - 14
		Vollständiger Blutstatus	0 - 8	0 - 8
		Elektrolyte	0 - 8	0 - 8
		Serumkreatinin	0 - 8	0 - 8
		Leberfunktionstest	0 - 8	0 - 8
		Harnsäure	0 - 8	0 - 8
		Bestimmung HCV-RNA	3 - 4	3 - 4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	13	13
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	20	20
		Vollständiger Blutstatus	14	14
		Elektrolyte	14	14
		Serumkreatinin	14	14
		Leberfunktionstest	14	14
		Harnsäure	14	14
		Schilddrüsenfunktionswerte	14	14
		Bestimmung HCV-RNA	2	2
		Bestimmung HCV-Genotyp	1	1
<p>* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].</p> <p>** Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Leistungen wurden anhand der Angaben der jeweiligen Fachinformationen von Viekirax<sup>®</sup>, Exviera<sup>®</sup>, Incivo<sup>®</sup>, Victrelis<sup>®</sup>, PegIntron<sup>®</sup>, Pegasys<sup>®</sup>, Copegus<sup>®</sup> und Rebetol<sup>®</sup> identifiziert [1, 2, 10-15].

### **Bestimmung des HCV-Genotyps**

Die Bestimmung des Genotyps ist Voraussetzung für die Wahl der eingesetzten Therapie. Die Bestimmung erfolgt einmalig vor Behandlungsbeginn.

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

Durch die Bestimmung der HCV-RNA zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Therapie können bei den Therapieregimen TVR+peg-IFN/RBV, BOC+peg-IFN/RBV und peg-IFN/RBV Rückschlüsse zu einer Therapieverkürzung oder -verlängerung bzw. zu einem frühzeitigen Therapieabbruch getroffen werden. Der Anzahl der notwendigen Bestimmungen der HCV-RNA wird in den jeweiligen Fachinformationen angegeben.

### **Schwangerschaftsnachweis**

Bei Behandlung mit Therapieregimen, die RBV enthalten, muss vor Beginn der Therapie eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Während der Therapie sind monatliche Schwangerschaftsnachweise durchzuführen, die 4 Monate bzw. 7 Monate nach Behandlungsende fortgesetzt werden sollten.

### **Laboruntersuchungen**

Ein vollständiger Blutstatus sollte in peg-IFN/RBV-haltigen Therapien zu Beginn der Behandlung, in den Wochen 2 und 4 sowie anschließend alle 4 Wochen durchgeführt werden. Analog werden auch Bestimmungen der Elektrolyte, des Serumkreatinins, der Harnsäure, der Schilddrüsenfunktionswerte sowie Leberfunktionstests vorgenommen. Wird eine Dual-Therapie mit peg-IFN-alfa-2a gewählt, entfällt die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionswerte in Woche 2.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1,10 €
Elektrolyte	
Kalium (EBM 32081)	0,25 €
Calcium (EBM 32082)	0,25 €
Natrium (EBM 32083)	0,25 €
Kreatinin (EBM 32066)	0,25 €
Leberfunktionstest	
GOT (ALT) (EBM 32069)	0,25 €
GPT (AST) (EBM 32070)	0,25 €
GGT (EBM 32071)	0,25 €
Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Harnsäure (EBM 32064)	0,25 €
Quantitative Bestimmung der HBV-DNA oder HCV-RNA (EBM 32823)	89,50 €
Bestimmung des HCV-Genotyps (EBM 32827)	85,00 €
Schilddrüsenfunktionswerte	
Thyrotropin (TSH) (EBM 32101)	3,00 €
freies Thyroxin (fT4) (EBM 32320)	3,70 €
Abkürzungen: ALT/GPT: Alanine Aminotransferase; AST/GOT: Aspartat-Aminotransferase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; fT4: freies Thyroxin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; RNA: Ribonukleinsäure; TSH: Thyrotropin	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zur Berechnung der Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) [18] die Kosten pro Leistung ermittelt. Die Bestimmung der Elektrolyte und der Schilddrüsenfunktionswerte sowie der Leberfunktionstest setzen sich aus mehreren Einzelleistungen zusammen. Für die Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-18 werden alle Einzelleistungen berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
DSV in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	Schwangerschaftsnachweis	0 € - 18,20 €	0 € - 651.578,20 €
		Vollständiger Blutstatus	0 € - 8,80 €	0 € - 315.048,80 €
		Elektrolyte	0 € - 6,00 €	0 € - 214.806,00 €
		Serumkreatinin	0 € - 2,00 €	0 € - 71.602,00 €
		Leberfunktionstest	0 € - 8,00 €	0 € - 286.408,00 €
		Harnsäure	0 € - 2,00 €	0 € - 71.602,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 358,00 €	5.767.648,50 € - 12.816.758,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	1.825.885,00 € - 3.043.085,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	956.665,50 € - 1.594.621,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	302.855,00 € - 504.815,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	50.950,90 € - 154.414,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	31.354,40 € - 91.460,60 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	21.378,00 € - 62.359,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	28.504,00 € - 83.146,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	190.976,80 € - 557.078,20 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	956.665,50 € - 2.657.702,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	302.855,00 € - 504.815,00 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (28 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	50.950,90 € - 154.414,00 €
		Vollständiger Blutstatus	9,90 € - 15,40 €	35.273,70 € - 91.460,60 €
		Elektrolyte	6,75 € - 10,50 €	24.050,25 € - 62.359,50 €
		Serumkreatinin	2,25 € - 3,50 €	8.016,75 € - 20.786,50 €
		Leberfunktionstest	9,00 € - 14,00 €	32.067,00 € - 83.146,00 €
		Harnsäure	2,25 € - 3,50 €	8.016,75 € - 20.786,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	190.976,80 € - 557.078,20 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	1.275.554,00 € - 2.126.162,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	302.855,00 € - 504.815,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	50.950,90 € - 154.414,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	31.354,40 € - 91.460,60 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	21.378,00 € - 62.359,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	28.504,00 € - 83.146,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	46,90 € - 87,10 €	167.104,70 € - 517.286,90 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	1.275.554,00 € - 3.189.243,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	302.855,00 € - 504.815,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	50.950,90 € - 154.414,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	31.354,40 € - 91.460,60 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	21.378,00 € - 62.359,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	28.504,00 € - 83.146,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	7.126,00 € - 20.786,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	190.976,80 € - 557.078,20 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	1.275.554,00 € - 3.189.243,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	302.855,00 € - 504.815,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	2.869.459,50 € - 4.782.253,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	908.395,00 € - 1.513.935,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	152.824,10 € - 463.086,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	94.045,60 € - 274.289,40 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	64.122,00 € - 187.015,50 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	21.374,00 € - 62.338,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	85.496,00 € - 249.354,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	21.374,00 € - 62.338,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	572.823,20 € - 1.670.671,80 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	2.869.459,50 € - 7.970.422,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	908.395,00 € - 1.513.935,00 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	277.862,00 € - 463.086,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	164.579,80 € - 274.289,40 €
		Elektrolyte	10,50 €	112.213,50 € - 187.015,50 €
		Serumkreatinin	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	149.618,00 € - 249.354,00 €
		Harnsäure	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 € - 93,80 €	930.837,70 € - 1.670.671,80 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	3.825.946,00 € - 6.376.338,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	908.395,00 € - 1.513.935,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	277.862,00 € - 463.086,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	164.579,80 € - 274.289,40 €
		Elektrolyte	10,50 €	112.213,50 € - 187.015,50 €
		Serumkreatinin	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Leberfunktionstest	14,00 €	149.618,00 € - 249.354,00 €
		Harnsäure	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	930.837,70 € - 1.551.338,10 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	1.912.973,00 € - 3.188.169,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	908.395,00 € - 1.513.935,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	277.862,00 € - 463.086,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	164.579,80 € - 274.289,40 €
		Elektrolyte	10,50 €	112.213,50 € - 187.015,50 €
		Serumkreatinin	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	149.618,00 € - 249.354,00 €
		Harnsäure	3,50 €	37.404,50 € - 62.338,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	1.002.440,60 € - 1.670.671,80 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	1.912.973,00 € - 3.188.169,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	908.395,00 € - 1.513.935,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	10,40 € - 14,30 €	16.868,80 € - 38.652,90 €
		Vollständiger Blutstatus	5,50 €	8.921,00 € - 14.866,50 €
		Elektrolyte	3,75 €	6.082,50 € - 10.136,25 €
		Serumkreatinin	1,25 €	2.027,50 € - 3.378,75 €
		Leberfunktionstest	5,00 €	8.110,00 € - 13.515,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Harnsäure	1,25 €	2.027,50 € - 3.378,75 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	435.507,00 € - 725.755,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	137.870,00 € - 229.755,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	23.194,60 € - 70.278,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	14.273,60 € - 41.626,20 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	9.732,00 € - 28.381,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	12.976,00 € - 37.842,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	86.939,20 € - 253.541,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	435.507,00 € - 1.209.592,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	137.870,00 € - 229.755,00 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (28 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	23.194,60 € - 70.278,00 €
		Vollständiger Blutstatus	9,90 € - 15,40 €	16.057,80 € - 41.626,20 €
		Elektrolyte	6,75 € - 10,50 €	10.948,50 € - 28.381,50 €
		Serumkreatinin	2,25 € - 3,50 €	3.649,50 € - 9.460,50 €
		Leberfunktionstest	9,00 € - 14,00 €	14.598,00 € - 37.842,00 €
		Harnsäure	2,25 € - 3,50 €	3.649,50 € - 9.460,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	86.939,20 € - 253.541,40 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	580.676,00 € - 967.674,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	137.870,00 € - 229.755,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	23.194,60 € - 70.278,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	14.273,60 € - 41.626,20 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	9.732,00 € - 28.381,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	12.976,00 € - 37.842,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	46,90 € - 87,10 €	76.071,80 € - 235.431,30 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	580.676,00 € - 1.451.511,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	137.870,00 € - 229.755,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	23.194,60 € - 70.278,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	14.273,60 € - 41.626,20 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	9.732,00 € - 28.381,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	12.976,00 € - 37.842,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	3.244,00 € - 9.460,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	86.939,20 € - 253.541,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	580.676,00 € - 1.451.511,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	137.870,00 € - 229.755,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	10,40 € - 14,30 €	50.606,40 € - 115.973,00 €
		Vollständiger Blutstatus	5,50 €	26.763,00 € - 44.605,00 €
		Elektrolyte	3,75 €	18.247,50 € - 30.412,50 €
		Serumkreatinin	1,25 €	6.082,50 € - 10.137,50 €
		Leberfunktionstest	5,00 €	24.330,00 € - 40.550,00 €
		Harnsäure	1,25 €	6.082,50 € - 10.137,50 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	1.306.521,00 € - 2.177.535,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	413.610,00 € - 689.350,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	69.583,80 € - 210.860,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	42.820,80 € - 124.894,00 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	29.196,00 € - 85.155,00 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	9.732,00 € - 28.385,00 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	38.928,00 € - 113.540,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	9.732,00 € - 28.385,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	260.817,60 € - 760.718,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	1.306.521,00 € - 3.629.255,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	413.610,00 € - 689.350,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	126.516,00 € - 210.860,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	74.936,40 € - 124.894,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	51.093,00 € - 85.155,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	68.124,00 € - 113.540,00 €
		Harnsäure	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 € - 93,80 €	423.828,60 € - 760.718,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	1.742.028,00 € - 2.903.380,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	413.610,00 € - 689.350,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	126.516,00 € - 210.860,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	74.936,40 € - 124.894,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	51.093,00 € - 85.155,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	68.124,00 € - 113.540,00 €
		Harnsäure	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	423.828,60 € - 706.381,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	871.014,00 € - 1.451.690,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	413.610,00 € - 689.350,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	126.516,00 € - 210.860,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	74.936,40 € - 124.894,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	51.093,00 € - 85.155,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	68.124,00 € - 113.540,00 €
		Harnsäure	3,50 €	17.031,00 € - 28.385,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	456.430,00 € - 760.718,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	871.014,00 € - 1.451.690,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	413.610,00 € - 689.350,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	10,40 € - 14,30 €	1.331,20 € - 3.045,90 €
		Vollständiger Blutstatus	5,50 €	704,00 € - 1.171,50 €
		Elektrolyte	3,75 €	480,00 € - 798,75 €
		Serumkreatinin	1,25 €	160,00 € - 266,25 €
		Leberfunktionstest	5,00 €	640,00 € - 1.065,00 €
		Harnsäure	1,25 €	160,00 € - 266,25 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	34.368,00 € - 57.190,50 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.880,00 € - 18.105,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	1.830,40 € - 5.538,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	1.126,40 € - 3.280,20 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	768,00 € - 2.236,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	256,00 € - 745,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	1.024,00 € - 2.982,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	256,00 € - 745,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	46,90 € - 87,10 €	6.003,20 € - 18.552,30 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	45.824,00 € - 114.381,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.880,00 € - 18.105,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	1.830,40 € - 5.538,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	1.126,40 € - 3.280,20 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	768,00 € - 2.236,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	256,00 € - 745,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	1.024,00 € - 2.982,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	256,00 € - 745,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	6.860,80 € - 19.979,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	45.824,00 € - 114.381,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.880,00 € - 18.105,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (12 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	10,40 € - 14,30 €	3.983,20 € - 9.123,40 €
		Vollständiger Blutstatus	5,50 €	2.106,50 € - 3.509,00 €
		Elektrolyte	3,75 €	1.436,25 € - 2.392,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Serumkreatinin	1,25 €	478,75 € - 797,50 €
		Leberfunktionstest	5,00 €	1.915,00 € - 3.190,00 €
		Harnsäure	1,25 €	478,75 € - 797,50 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 €	102.835,50 € - 171.303,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	32.555,00 € - 54.230,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	9.958,00 € - 16.588,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	5.898,20 € - 9.825,20 €
		Elektrolyte	10,50 €	4.021,50 € - 6.699,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	5.362,00 € - 8.932,00 €
		Harnsäure	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	35.925,40 € - 59.844,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	102.835,50 € - 285.505,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	32.555,00 € - 54.230,00 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	9.958,00 € - 16.588,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	5.898,20 € - 9.825,20 €
		Elektrolyte	10,50 €	4.021,50 € - 6.699,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	5.362,00 € - 8.932,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Harnsäure	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 € 93,80 €	33.359,30 € - 59.844,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	137.114,00 € - 228.404,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	32.555,00 € - 54.230,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	9.958,00 € - 16.588,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	5.898,20 € - 9.825,20 €
		Elektrolyte	10,50 €	4.021,50 € - 6.699,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	5.362,00 € - 8.932,00 €
		Harnsäure	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	33.359,30 € - 55.569,80 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	68.557,00 € - 114.202,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	32.555,00 € - 54.230,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	9.958,00 € - 16.588,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	5.898,20 € - 9.825,20 €
		Elektrolyte	10,50 €	4.021,50 € - 6.699,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	5.362,00 € - 8.932,00 €
		Harnsäure	3,50 €	1.340,50 € - 2.233,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	35.925,40 € - 59.844,40 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	68.557,00 € - 114.202,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	32.555,00 € - 54.230,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 18,20 €	829,40 € - 1.765,40 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 €	510,40 € - 853,60 €
		Elektrolyte	6,00 €	348,00 € - 582,00 €
		Serumkreatinin	2,00 €	116,00 € - 194,00 €
		Leberfunktionstest	8,00 €	464,00 € - 776,00 €
		Harnsäure	2,00 €	116,00 € - 194,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	20.764,00 € - 34.726,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	4.930,00 € - 8.245,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	829,40 € - 2.522,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	510,40 € - 1.493,80 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	348,00 € - 1.018,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	116,00 € - 339,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	464,00 € - 1.358,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	116,00 € - 339,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	46,90 € - 87,10 €	2.720,20 € - 8.448,70 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	20.764,00 € - 52.089,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	4.930,00 € - 8.245,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 oder 48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 26,00 €	829,40 € - 2.522,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 € - 15,40 €	510,40 € - 1.493,80 €
		Elektrolyte	6,00 € - 10,50 €	348,00 € - 1.018,50 €
		Serumkreatinin	2,00 € - 3,50 €	116,00 € - 339,50 €
		Leberfunktionstest	8,00 € - 14,00 €	464,00 € - 1.358,00 €
		Harnsäure	2,00 € - 3,50 €	116,00 € - 339,50 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	53,60 € - 93,80 €	3.108,80 € - 9.098,60 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 € - 537,00 €	20.764,00 € - 52.089,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	4.930,00 € - 8.245,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 18,20 €	2.488,20 € - 5.278,00 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 €	1.531,20 € - 2.552,00 €
		Elektrolyte	6,00 €	1.044,00 € - 1.740,00 €
		Serumkreatinin	2,00 €	348,00 € - 580,00 €
		Leberfunktionstest	8,00 €	1.392,00 € - 2.320,00 €
		Harnsäure	2,00 €	348,00 € - 580,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	62.292,00 € - 103.820,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	14.790,00 € - 24.650,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	4.524,00 € - 7.540,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	2.679,60 € - 4.466,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.827,00 € - 3.045,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	2.436,00 € - 4.060,00 €
		Harnsäure	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	16.321,20 € - 27.202,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 447,50 €	46.719,00 € - 129.775,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	14.790,00 € - 24.650,00 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	4.524,00 € - 7.540,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	2.679,60 € - 4.466,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.827,00 € - 3.045,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	2.436,00 € - 4.060,00 €
		Harnsäure	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 € - 93,80 €	15.155,40 € - 27.202,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	62.292,00 € - 103.820,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	14.790,00 € - 24.650,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	4.524,00 € - 7.540,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	2.679,60 € - 4.466,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.827,00 € - 3.045,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	2.436,00 € - 4.060,00 €
		Harnsäure	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	15.155,40 € - 25.259,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	31.146,00 € - 51.910,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	14.790,00 € - 24.650,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	4.524,00 € - 7.540,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	2.679,60 € - 4.466,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.827,00 € - 3.045,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	2.436,00 € - 4.060,00 €
		Harnsäure	3,50 €	609,00 € - 1.015,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	16.321,20 € - 27.202,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	31.146,00 € - 51.910,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	14.790,00 € - 24.650,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>a</sup></b>				
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation (24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	14,30 € - 18,20 €	1.744,60 € - 2.220,40 €
		Vollständiger Blutstatus	8,80 €	1.073,60 €
		Elektrolyte	6,00 €	732,00 €
		Serumkreatinin	2,00 €	244,00 €
		Leberfunktionstest	8,00 €	976,00 €
		Harnsäure	2,00 €	244,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	358,00 €	43.676,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.370,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	3.172,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	1.878,80 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.281,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	427,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	1.708,00 €
		Harnsäure	3,50 €	427,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	10.626,20 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	21.838,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.370,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	3.172,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	1.878,80 €
		Elektrolyte	10,50 €	1.281,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	427,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	1.708,00 €
		Harnsäure	3,50 €	427,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	11.443,60 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	21.838,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	10.370,00 €
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>a</sup></b>				
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (12 oder 24 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	0 € - 18,20 €	0 € - 31.122,00 €
		Vollständiger Blutstatus	0 € - 8,80 €	0 € - 15.048,00 €
		Elektrolyte	0 € - 6,00 €	0 € - 10.260,00 €
		Serumkreatinin	0 € - 2,00 €	0 € - 3.420,00 €
		Leberfunktionstest	0 € - 8,00 €	0 € - 13.680,00 €
		Harnsäure	0 € - 2,00 €	0 € - 3.420,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	268,50 € - 358,00 €	275.481,00 € - 612.180,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	87.210,00 € - 145.350,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (48 oder 72 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	26.676,00 € - 44.460,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	15.800,40 € - 26.334,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	10.773,00 € - 17.955,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	3.591,00 € - 5.985,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	14.364,00 € - 23.940,00 €
		Harnsäure	3,50 €	3.591,00 € - 5.985,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	87,10 €	89.364,60 € - 148.941,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	183.654,00 € - 306.090,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	87.210,00 € - 145.350,00 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion (48 Wochen)	Schwangerschaftsnachweis	26,00 €	26.676,00 € - 44.460,00 €
		Vollständiger Blutstatus	15,40 €	15.800,40 € - 26.334,00 €
		Elektrolyte	10,50 €	10.773,00 € - 17.955,00 €
		Serumkreatinin	3,50 €	3.591,00 € - 5.985,00 €
		Leberfunktionstest	14,00 €	14.364,00 € - 23.940,00 €
		Harnsäure	3,50 €	3.591,00 € - 5.985,00 €
		Schilddrüsenfunktionswerte	93,80 €	96.238,80 € - 160.398,00 €
		Bestimmung HCV-RNA	179,00 €	183.654,00 € - 306.090,00 €
		Bestimmung HCV-Genotyp	85,00 €	87.210,00 € - 145.350,00 €
<p>a: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.</p> <p>* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].</p> <p>** Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.</p> <p>Abkürzungen: BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; TVR: Telaprevir</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile

ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
OBV/PTV/r in Kombination mit anderen Arzneimitteln	Patienten mit chronischer Hepatitis C	53.117,23 € <sup>b</sup> - 110.948,90 € <sup>c</sup>	1.166.676.451,22 € - 1.953.164.796,80 € <sup>d</sup>
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	53.117,23 €	189.256.690,49 € - 315.463.228,97 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	141.270.349,01 € - 307.406.381,57 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	30.252,30 € - 47.840,26 €	107.788.938,96 € - 284.123.304,14 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	38.291.133,44 € - 135.755.087,36 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	35.038.007,55 € - 124.725.176,56 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	53.117,23 €	567.663.837,01 € - 946.070.983,53 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	423.731.748,49 € - 921.908.580,93 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	44.349,62 € - 47.840,26 €	473.964.388,94 € - 852.082.870,86 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	222.885.507,12 € - 400.751.774,64 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, ohne Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	203.298.801,00 € - 367.673.185,44 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	89.069.867,31 € - 150.327.345,00 €

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)*	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	64.311.115,94 € - 139.908.982,89 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	30.252,30 € - 47.840,26 €	49.069.227,90 € - 129.312.222,78 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	17.431.439,36 € - 61.785.822,72 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	15.950.504,70 € - 56.765.811,12 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	267.209.601,93 € - 451.037.650,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	39.649,27 € - 51.760,63 €	192.933.347,82 € - 419.778.709,30 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	44.349,62 € - 47.840,26 €	215.805.250,92 € - 387.984.508,60 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	101.484.128,16 € - 182.476.946,40 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, ohne Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	92.565.918,00 € - 167.415.054,40 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	7.028.941,44 € - 11.845.995,00 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	1.375.600,64 € - 4.868.805,12 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	1.258.732,80 € - 4.473.221,52 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	54.913,61 € - 55.615,00 €	21.031.910,72 € - 35.482.370,00 €

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	49.937,15 € - 51.760,63 €	19.125.928,45 € - 33.023.281,94 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	53.782,49 € - 57.273,13 €	20.598.693,67 € - 36.540.256,94 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	7.987.756,08 € - 14.355.153,12 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1b-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	7.285.809,00 € - 13.170.259,52 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	109.550,01 € - 110.948,90 €	6.353.900,58 € - 10.762.043,30 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	10.746,88 € - 22.858,24 €	623.319,04 € - 2.217.249,28 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	unvorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	9.833,85 € - 21.001,04 €	570.363,30 € - 2.037.100,88 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	109.550,01 € - 110.948,90 €	19.061.701,74 € - 32.175.181,00 €
TVR+peg-IFN-alfa/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)**	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	49.937,15 € - 51.760,63 €	8.689.064,10 € - 15.010.582,70 €
BOC+peg-IFN-alfa/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	53.782,49 € - 57.273,13 €	9.358.153,26 € - 16.609.207,70 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	20.855,76 € - 22.500,24 €	3.628.902,24 € - 6.525.069,60 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (Vergleichstherapie)	vorbehandelte GT-1a-Patienten, mit kompensierter Zirrhose	19.023,00 € - 20.643,04 €	3.310.002,00 € - 5.986.481,60 €
<b>HCV-Patienten nach Lebertransplantation<sup>e</sup></b>			
OBV/PTV/r+DSV +RBV	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	108.134,63 € - 109.304,42 €	13.192.424,86 € - 13.335.139,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	17.566,80 € - 19.211,28 €	2.143.149,60 € - 2.343.776,16 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten nach Lebertransplantation	16.192,24 € - 19.227,66 €	1.975.453,28 € - 2.345.774,52 €
<b>HCV-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>e</sup></b>			
OBV/PTV/r+DSV ±RBV	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	53.117,23 € - 109.553,91 €	54.498.277,98 € - 187.337.186,10 €
peg-IFN-alfa-2a/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	20.855,76 € - 22.500,24 €	21.398.009,76 € - 38.475.410,40 €
peg-IFN-alfa-2b/RBV (zweckmäßige Vergleichstherapie)	GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion	19.023,00 € - 20.643,04 €	19.517.598,00 € - 35.299.598,40 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Minimale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV ergeben.

c: Maximale Kosten pro Patient, die sich aus einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen mit OBV/PTV/r+DSV +RBV ergeben.

d: Enthalten sind die Kosten für Patienten mit Infektionen vom Genotyp-1a- und Genotyp-1b unabhängig eines Zusatznutzens und berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Therapieregimen und Behandlungsdauern. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist den einzelnen Teilpopulationen zu entnehmen. Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und Patienten nach Lebertransplantation sind in diesen Gesamtkosten nicht gesondert berücksichtigt, da diese Populationen in den Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten sind und eine Überschätzung der Gesamtkosten zur Folge hätten.

e: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt.

\* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs war die Triple-Therapie der anerkannte Standard für diese Patienten [4-6]. Die Triple-Therapie ist zudem durch den G-BA bewertet worden [7, 8] und wird als wirtschaftlich angesehen [9].

\*\* Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose haben zuvor nicht bzw. unzureichend auf die peg-IFN/RBV-basierte Dual-Therapie angesprochen.

Abkürzungen: AM: Arzneimittel; BOC: Boceprevir; DSV: Dasabuvir; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir

### 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 in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen werden sich durch die tatsächlichen zu erwartenden Versorgungsanteile weiter reduzieren.

### **Kontraindikationen (Komorbiditäten)**

Die jeweiligen Angaben, die gegen einen Einsatz von OBV/PTV/r+DSV ±RBV sprechen, wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [10-12, 15].

#### ***Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir:***

Eine generelle Gegenanzeige von OBV/PTV/r ist die Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die Fixkombination ist zudem kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C).

Ebenfalls kontraindiziert ist die Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel sowie Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von Cytochrom P450 (CYP)3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist: z. B. Alfuzosinhydrochlorid; Amiodaron; Astemizol, Terfenadin; Chinidin; Cisaprid; Colchicin (bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung), Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin; Fusidinsäure; Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin; oral angewendetes Midazolam, Triazolam; Pimozid; Quetiapin; Salmeterol; Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie); Ticagrelor.

Auch starke oder moderate Enzyminduktoren wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital; Efavirenz, Nevirapin, Etravirin; Enzalutamid; Johanniskraut; Mitotan, Rifampicin dürfen nicht zusammen mit der Fixkombination OBV/PTV/r mit oder ohne DSV angewendet werden. Ebenfalls dürfen Arzneimittel, die starke CYP3A4-Inhibitoren sind - wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin; Cobicistat; Conivaptan; Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir; Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol - nicht gleichzeitig mit OBV/PTV/r mit oder ohne DSV angewendet werden.

#### ***Dasabuvir:***

Eine generelle Gegenanzeige von DSV ist die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Kontraindiziert ist des Weiteren die Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel sowie die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital; Efavirenz, Nevirapin, Etravirin;

Enzalutamid; Johanniskraut; Mitotan; Rifampicin. Des Weiteren dürfen starke CYP2C8-Inhibitoren wie z. B. Gemfibrozil nicht zusammen mit DSV angewendet werden.

**Ribavirin:**

Eine allgemeine Gegenanzeige von RBV ist analog zu den beiden vorherigen Arzneimitteln die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Ebenfalls kontraindiziert ist eine schwere Leberfunktionsstörung, eine dekompensierte Leberzirrhose sowie Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie). Des Weiteren ist RBV kontraindiziert bei anamnestisch bekannten vorbestehenden schweren Herzkrankheiten (einschließlich instabiler oder nicht beherrschter Herzerkrankung in den letzten 6 Monaten) sowie während Schwangerschaft und Stillzeit.

Hinsichtlich der Kontraindikationen von Medikamenten, die sich durch die gleichzeitige Gabe von OBV/PTV/r+DSV ±RBV ergeben, kann in den meisten Fällen auf andere geeignete Substanzen umgestellt oder mit deren Einnahme pausiert bzw. die Dosierung angepasst werden. Ausgehend von Kontraindikationen bei anderen DAA-enthaltenen Regimen wird mit 1% - 4% Patienten gerechnet, die für eine Therapie mit OBV/PTV/r+DSV ±RBV nicht in Frage kommen [19].

**Therapieabbrüche**

Bei den im Dossier dargestellten, relevanten Studien zu Patienten mit einer cHCV-Infektion vom Genotyp-1 mit und ohne kompensierter Zirrhose (MALACHITE-I, MALACHITE-II, SAPPHIRE-I, SAPPHIRE-II, TURQUOISE-I, TURQUOISE-II, PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV, CORAL-I/Kohorte-I) ergab sich eine Abbruchrate zwischen 0% - 3,2%. Da für Studien strengere Vorgaben gelten als im klinischen Alltag, wird von einer durchschnittlichen Abbruchrate von maximal 2% ausgegangen.

**Patientenpräferenzen und Marktanteile**

Neben den Kontraindikationen und der Anzahl an Therapieabbrüchen sind für die Berechnung der tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile des Weiteren Patientenpräferenzen sowie bestehende Mitbewerber zu beachten. Unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen und der Mitbewerber geht AbbVie im Jahr 2015 von einem Marktanteil von 15% und im Jahr 2016 von einem Marktanteil von 20% aus.

**Reduzierte Patientenzahlen aufgrund der Versorgungsanteile**

In Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 ist dargestellt, inwieweit sich die in Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5 angegebenen Zahlen der GKV-Patienten (nur diagnostizierte Patienten mit cHC) für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen durch die tatsächlichen zu erwartenden Versorgungsanteile reduzieren.

Tabelle 3-20: Zielpopulation unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (Komorbiditäten), Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteile

Zielpopulation	Anzahl der Patienten*
<b>Patienten mit chronischer Hepatitis C</b>	<b>28.640 (21.481 - 35.801)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	28.032 (20.622 - 35.443)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	27.472 (20.209 - 34.734)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	4.121 (3.031 - 5.210)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	5.494 (4.042 - 6.947)
* Nur diagnostizierte Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp-1a und Genotyp-1b, unvorbehandelt und vorbehandelt, ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose. Patienten nach Lebertransplantation und Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden nachfolgend zusätzlich als gesonderte Population aufgeführt.	

Tabelle 3-21: Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen unter Berücksichtigung von Kontraindikationen (Komorbiditäten), Therapieabbrüchen, Patientenpräferenz und Marktanteile

Patientengruppe	Anzahl der Patientenpopulation*
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>	<b>4.751 (3.563 - 5.939)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	4.650 (3.421 - 5.880)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	4.557 (3.352 - 5.762)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	684 (503 - 864)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	911 (670 - 1.152)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>	<b>14.249 (10.687 - 17.811)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	13.946 (10.259 - 17.633)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	13.667 (10.054 - 17.280)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	2.050 (1.508 - 2.592)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	2.733 (2.011 - 3.456)

<b>Patientengruppe</b>	<b>Anzahl der Patientenpopulation*</b>
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	<b>2.163 (1.622 - 2.703)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	2.117 (1.557 - 2.676)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	2.074 (1.526 - 2.623)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	311 (229 - 393)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	415 (305 - 525)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>	<b>6.488 (4.866 - 8.110)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	6.350 (4.671 - 8.029)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	6.223 (4.578 - 7.868)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	933 (687 - 1.180)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	1.245 (916 - 1.574)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	<b>170 (128 - 213)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	166 (122 - 210)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	163 (120 - 206)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	24 (18 - 31)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	33 (24 - 41)
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	<b>510 (383 - 638)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	499 (367 - 631)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	489 (360 - 619)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	73 (54 - 93)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	98 (72 - 124)
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	<b>77 (58 - 97)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	76 (56 - 96)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	74 (55 - 94)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	11 (8 - 14)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	15 (11 - 19)

Patientengruppe	Anzahl der Patientenpopulation*
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>	<b>232 (174 - 290)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	227 (167 - 287)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	223 (164 - 282)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	33 (25 - 42)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	45 (33 - 56)
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation</b>	<b>122</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	119 (117 - 121)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	117 (115 - 119)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	18 (17 - 18)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	23 (23 - 24)
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion</b>	<b>1.368 (1.026 - 1.710)</b>
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	1.339 (985 - 1.693)
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	1.312 (965 - 1.659)
<u>Gesamt (2015): 15%</u>	197 (145 - 249)
<u>Gesamt (2016): 20%</u>	262 (193 - 332)
* Nur diagnostizierte Patienten vom Genotyp-1a und Genotyp-1b, unvorbehandelt und vorbehandelt, ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose. Abkürzungen: GT-Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus	

*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.*

Auf Basis der zu erwartenden Versorgungsanteile ergeben sich die in Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 dargestellten Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

Tabelle 3-22: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile - Zielpopulation

Zielpopulation	Jahrestherapiekosten 2015	Jahrestherapiekosten 2016
<b>Patienten mit chronischer Hepatitis C<sup>a</sup></b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	1.119.928.043,42 € - 1.933.569.647,69 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	1.097.632.212,89 € - 1.894.983.340,06 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	164.688.541,60 € - 284.164.940,28 €	219.548.711,86 € - 378.997.723,34 €
a: Enthalten sind die Kosten für Patienten mit Infektionen vom Genotyp-1a und Genotyp-1b, berechnet mit den für die einzelnen Populationen spezifischen Therapieregimen und Behandlungsdauern. Eine detaillierte Aufteilung der Kosten ist Tabelle 3-23 zu entnehmen. Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion und Patienten nach Lebertransplantation sind in diesen Gesamtkosten nicht gesondert berücksichtigt, da diese Populationen in den Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten sind und eine Überschätzung der Gesamtkosten zur Folge hätten.		

Tabelle 3-23: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile -Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen

Patientengruppe	Jahrestherapiekosten 2015	Jahrestherapiekosten 2016
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	181.714.043,83 € - 312.329.312,40 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	178.048.954,96 € - 306.061.479,26 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	26.717.966,69 € - 45.893.286,72 €	35.588.544,10 € - 61.191.048,96 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten ohne Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	544.929.662,57 € - 936.616.116,59 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	534.040.630,42 € - 917.865.734,40 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	80.100.782,84 € - 137.679.860,16 €	106.818.749,53 € - 183.573.146,88 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	85.500.482,99 € - 148.825.740,00 €	
Therapieabbrüche: 2%	83.798.161,23 € - 145.878.145,00 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	12.575.215,55 € - 21.856.695,00 €	16.748.649,53 € - 29.197.875,00 €

Patientengruppe	Jahrestherapiekosten 2015	Jahrestherapiekosten 2016
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten ohne Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	256.501.448,96 € - 446.532.835,00 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	251.394.483,69 € - 437.578.820,00 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	37.725.646,64 € - 65.625.700,00 €	50.300.862,18 € - 87.538.010,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	6.699.459,81 € - 11.679.150,00 €	
Therapieabbrüche: 2%	6.589.632,60 € - 11.456.690,00 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	988.444,89 € - 1.724.065,00 €	1.317.926,52 € - 2.280.215,00 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	20.153.293,04 € - 35.093.065,00 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	19.768.897,80 € - 34.425.685,00 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	2.965.334,67 € - 5.172.195,00 €	3.953.779,56 € - 6.896.260,00 €
<b>unvorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	6.134.800,56 € - 10.651.094,40 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	6.025.250,55 € - 10.429.196,60 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	876.400,08 € - 1.553.284,60 €	1.205.050,11 € - 2.108.029,10 €
<b>vorbehandelte HCV-GT-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose</b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	18.294.851,67 € - 31.842.334,30 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	17.966.201,64 € - 31.287.589,80 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	2.738.750,25 € - 4.659.853,80 €	3.615.150,33 € - 6.213.138,40 €
<b>HCV-GT-1-Patienten nach Lebertransplantation<sup>a</sup></b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	12.651.751,71 € - 13.225.834,82 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	12.435.482,45 € - 13.007.225,98 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	1.838.288,71 € - 1.967.479,56 €	2.487.096,49 € - 2.623.306,08 €

Patientengruppe	Jahrestherapiekosten 2015	Jahrestherapiekosten 2016
<b>HCV-GT-1-Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion<sup>a</sup></b>		
Nach Abzug der Patienten mit Kontraindikation (Komorbidität): 1% - 4%	52.320.471,55 € - 185.474.769,63 €	
Nach Abzug der Therapieabbrüche: 2%	51.258.126,95 € - 181.749.936,69 €	
<u>Tatsächliche Jahreskosten</u>	7.701.998,35 € - 27.278.923,59 €	10.251.625,39 € - 36.371.898,12 €
a: Diese Patienten sind in den Populationen der Genotyp-1a- und Genotyp-1b-Patienten enthalten und werden zusätzlich als gesonderte Populationen dargestellt. Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus		

### 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 den Therapieregimen, zu der Behandlungsdauer, zu den Dosierungen sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und den Kontraindikationen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Bei Patienten nach Lebertransplantation wurden zudem zusätzliche Informationen zur Behandlungsdauer und Dosierung von peg-IFN/RBV einem systematischen Review entnommen [3]. Die aktuellen Kosten der Therapien beruhen auf den Angaben aus der Lauer-Taxe [17]. Die gesamte Darstellung der Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die Vergleichstherapien bezogen auf

die Zielpopulation und alle Teilpopulationen kann dem beigelegten PDF entnommen werden [20].

### 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] Janssen Cilag International NV. Fachinformation Incivo<sup>®</sup> 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand: Juni 2014.
- [2] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Victrelis<sup>®</sup> 200 mg Hartkapseln (Boceprevir). Stand: August 2014.
- [3] Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol.* 2008;49(2):274-87.
- [4] Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, et al. Expertenempfehlung zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol.* 2012;50(1):57-72.
- [5] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 133: Management of hepatitis C - A national clinical guideline. 2013. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>. [Zugriffsdatum: 30.10.2013].
- [6] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433-44.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Telaprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01\\_AM-RL-XII\\_Boceprevir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 19.08.2014].
- [9] Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Abdelfattah M, Krauth C. [Costs of a guideline-based treatment of patients with chronic hepatitis C in Germany]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(9):1041-9.
- [10] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [11] AbbVie Ltd. Fachinformation Viekirax<sup>®</sup> 12,5 mg/75 mg/50 mg Filmtabletten (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir). Stand: Januar 2015.

- [12] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus<sup>®</sup> 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [13] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys<sup>®</sup> 90 µg, 135 µg, 180 µg Fertigspritzen oder 135 µg, 180 µg Fertipen mit Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2a). Stand: April 2014.
- [14] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation PegIntron<sup>®</sup> Clearclick<sup>®</sup> Fertipen 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (peg-Interferon-alfa 2b). Stand: Mai 2014.
- [15] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol<sup>®</sup> 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: April 2014.
- [16] Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2014. Verfügbar unter:  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriffsdatum: 24.10.2014].
- [17] Lauer-Taxe online. 2014 [Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>].
- [18] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2014. 2014. Verfügbar unter:  
[http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2014.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2014.pdf). [Zugriffsdatum: 03.11.2014].
- [19] Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, Markova AA, Sollik L, Manns MP, et al. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(11-12):1365-72.
- [20] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Gesamte Darstellung der Berechnung der Zielpopulation und der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapien. 2015.

### 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 zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von DSV entnommen [1].

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Exviera sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der cHC eingeleitet und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von DSV beträgt 250 mg (eine Tablette) zweimal pro Tag (morgens und abends).

Exviera darf nicht als Monotherapie angewendet werden. Exviera sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HCV angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Fachinformationen der Arzneimittel, die in Kombination mit Exviera angewendet werden, sind zu beachten.

Die Empfehlungen zu Kombinationsarzneimittel(n) sowie Dauer der Kombinationstherapie mit Exviera sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Exviera nach Patientenpopulation

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + OBV/PTV/r	12 Wochen
Genotyp-1b-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + OBV/PTV/r + RBV	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	Exviera + OBV/PTV/r + RBV *	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Exviera + OBV/PTV/r + RBV *	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen. Abkürzungen: OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

#### Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme von Exviera versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 6 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 6 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von Exviera vergangen, sollte die versäumte Dosis NICHT eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis wie gewöhnlich gemäß dem Dosierungsschema einnehmen. Patienten müssen angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *HIV-1-Ko-Infektion*

Es gelten die Dosierempfehlungen in Tabelle 3-24. Zu Dosierempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe den Abschnitt Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen. Für weitere Informationen siehe den Abschnitt Nebenwirkungen und Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

#### *Lebertransplantierte Patienten*

Für lebertransplantierte Patienten wird eine Behandlung mit Exviera und OBV/PTV/r in Kombination mit RBV über 24 Wochen hinweg empfohlen. Initial kann eine niedrigere RBV-Dosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde RBV individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Exviera erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) sind nicht erwiesen. Auf Grundlage pharmakokinetischer Studien ist jedoch nicht zu erwarten, dass Dosisanpassungen erforderlich sind. Exviera sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### ***Art der Anwendung***

Die Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken (d. h. Patienten sollten die Tabletten nicht zerkauen, zerbrechen oder auflösen). Für eine optimale Resorption sollten Exviera-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Fett- und Kaloriengehalt kann dabei außer Acht gelassen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

**Gegenanzeigen**

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

Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven Vaginalringen enthaltenen (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Exviera mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die DSV-Plasmakonzentrationen sinken und die therapeutische Wirkung reduziert ist (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Beispiele kontraindizierter Induktoren sind im Folgenden aufgeführt.

Enzyminduktoren:

- Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
- Efavirenz, Nevirapin, Etravirin
- Enzalutamid
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Rifampicin

Arzneimittel mit starken CYP2C8-hemmenden Eigenschaften können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von DSV führen und dürfen nicht zusammen mit Exviera angewendet werden (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen). Beispiele kontraindizierter CYP2C8-Inhibitoren sind im Folgenden aufgeführt.

CYP2C8-Inhibitor:

- Gemfibrozil

Exviera wird zusammen mit OBV/PTV/r angewendet. Zu den Kontraindikationen für OBV/PTV/r siehe die entsprechende Fachinformation.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Allgemein**

Die Anwendung von Exviera als Monotherapie wird nicht empfohlen. Exviera muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion angewendet werden (siehe Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

***Genotypenspezifische Aktivität***

Zu den empfohlenen Regimen bei den verschiedenen HCV-Genotypen siehe Dosierung und Art der Anwendung. Zur genotypenspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Die Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 ist nicht erwiesen. Exviera sollte nicht zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden, die mit einem anderen Genotyp als Genotyp 1 infiziert sind.

***Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer HCV-Infektion***

Sicherheit und Wirksamkeit von Exviera wurden in Kombination mit OBV/PTV/r mit oder ohne RBV nachgewiesen. Die Anwendung von Exviera zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

***Erneute Behandlung***

Die Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber DSV oder Arzneimitteln, bei denen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, wurde nicht nachgewiesen.

***Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit Ribavirin***

Frauen im gebärfähigen Alter oder ihre männlichen Partner, die mit DSV in Kombination mit RBV behandelt werden, müssen, wie in der Fachinformation von RBV beschrieben, während und in den 6 Monaten nach der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation von RBV.

***Anstieg der ALT***

Während klinischer Studien mit DSV und OBV/PTV/r mit oder ohne RBV kam es bei etwa 1% der Studienteilnehmer (35 von 3.039) zu einer vorübergehenden Erhöhung der ALT auf über das Fünffache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN). Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen und ohne einen gleichzeitigen Anstieg der Bilirubinwerte auf und gingen bei fortgesetzter Anwendung von DSV und OBV/PTV/r mit oder ohne RBV innerhalb von etwa zwei Wochen nach Auftreten wieder zurück.

Diese ALT-Anstiege traten in derjenigen Subgruppe signifikant häufiger auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie orale Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe anwendete (6 von 25 Studienteilnehmern); (siehe Gegenanzeigen). Im Gegensatz dazu traten ALT-Anstiege bei Studienteilnehmern, die andere Arten von Estrogenen verwendeten, wie sie typischerweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (d. h. oral und topisch angewendetes Estradiol sowie konjugierte Estrogene), ähnlich häufig auf wie bei Studienteilnehmern, die keine estrogenhaltigen Mittel verwendeten (etwa 1% in jeder Gruppe).

Patienten, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel anwenden (d. h. die meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe), müssen auf eine alternative Verhütungsmethode umstellen (z. B. Verhütungsmittel, die nur Progestin enthalten oder nichthormonelle Methoden), bevor sie eine Therapie mit Exviera zusammen mit OBV/PTV/r beginnen (siehe Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Obwohl die mit DSV und OBV/PTV/r assoziierten ALT-Anstiege symptomlos waren, sollten Patienten angewiesen werden, auf frühe Warnsignale einer Leberentzündung, wie etwa Erschöpfung, Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, sowie später auftretende Anzeichen wie Gelbsucht und entfärbten Stuhl zu achten und beim Auftreten solcher Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Eine Routineüberwachung der Leberenzyme ist nicht erforderlich. Ein frühes Abbrechen der Therapie könnte zu einer Resistenz führen, allerdings sind die Auswirkungen auf eine künftige Therapie nicht bekannt.

### **Anwendung mit Statinen**

#### *Rosuvastatin*

Es wird erwartet, dass DSV mit OBV/PTV/r die Exposition gegenüber Rosuvastatin mehr als 3-fach erhöht. Falls während der Therapie eine Behandlung mit Rosuvastatin erforderlich ist, beträgt die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin 5 mg (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Tabelle 3-25).

#### *Pitavastatin und Fluvastatin*

Die Wechselwirkungen mit Pitavastatin und Fluvastatin wurden nicht untersucht. In der Theorie wird erwartet, dass DSV mit OBV/PTV/r die Exposition gegenüber Pitavastatin und Fluvastatin erhöht. Es wird empfohlen, Pitavastatin/Fluvastatin für die Dauer der Therapie mit OBV/PTV/r vorübergehend abzusetzen. Sollte während der Therapie eine Behandlung mit einem Statin notwendig sein, so ist eine Umstellung auf Pravastatin/Rosuvastatin in einer reduzierten Dosierung möglich (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Tabelle 3-25).

### **Behandlung von Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion**

Die Anwendung von Exviera wird zusammen mit OBV/PTV/r empfohlen und Ritonavir kann bei HIV-ko-infizierten Patienten, die sich keiner antiretroviralen Therapie unterziehen, PI-Resistenzen fördern. HIV-ko-infizierte Patienten ohne suppressive antiretrovirale Behandlung sollten nicht mit DSV behandelt werden.

Im Zusammenhang mit einer HIV-Ko-Infektion müssen Arzneimittelwechselwirkungen sorgfältig berücksichtigt werden (Einzelheiten siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Tabelle 3-25 der Fachinformation).

Atazanavir kann in Kombination mit DSV und OBV/PTV/r angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird. Es wird darauf hingewiesen, dass Atazanavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1x/Tag Bestandteil der

Fixdosiskombination OBV/PTV/r ist. In der Kombination besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperbilirubinämie (einschließlich Sklerenikterus), insbesondere wenn RBV Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist.

Darunavir kann in einer Dosierung von 800 mg 1x/Tag in Kombination mit DSV und OBV/PTV/r angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird und keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (Exposition von Darunavir gesenkt). Es wird darauf hingewiesen, dass Darunavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1x/Tag Bestandteil der Fixdosiskombination OBV/PTV/r ist.

Zur Anwendung anderer HIV-Protease-Inhibitoren als Atazanavir und Darunavir siehe die Fachinformation von OBV/PTV/r.

Die Exposition von Raltegravir wird beträchtlich erhöht (2-fach). Bei einer begrenzten Zahl von Patienten, die 12 - 24 Wochen lang behandelt wurden, wurde die Kombination nicht mit einem Sicherheitsrisiko in Verbindung gebracht.

Bei Anwendung von Rilpivirin in Kombination mit Exviera und OBV/PTV/r ist die Rilpivirin-Exposition beträchtlich erhöht (3-fach), woraus die Möglichkeit einer QT-Intervall-Verlängerung resultiert. Wird außerdem ein HIV-Protease-Inhibitor gegeben (Atazanavir, Darunavir), könnte sich die Rilpivirin-Exposition noch weiter erhöhen, weswegen dies nicht empfohlen wird. Rilpivirin sollte mit Vorsicht und unter wiederholtem Elektrokardiogramm (EKG)-Kontrolle angewendet werden.

Andere nicht-nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren als Rilpivirin (Efavirenz, Etravirin und Nevirapin) sind kontraindiziert (siehe Gegenanzeigen).

### ***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Exviera und OBV/PTV/r erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit HCV-Infektion und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) sind nicht erwiesen. Auf Grundlage pharmakokinetischer Studien ist jedoch nicht zu erwarten, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

Exviera sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht angewendet werden (siehe Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Ko-Infektion mit HCV und HBV***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit einer HCV-HBV-Ko-Infektion ist nicht erwiesen.

### ***Kinder und Jugendliche***

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

***Lactose***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

DSV muss stets zusammen mit OBV/PTV/r angewendet werden. Zusammen angewendet, beeinflussen sie sich gegenseitig (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Daher muss das Wechselwirkungsprofil der Wirkstoffe in der Kombination betrachtet werden.

***Pharmakodynamische Interaktionen***

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Enzyminduktoren kann das Risiko für Nebenwirkungen und ALT-Anstiege erhöhen (siehe Tabelle 3-25).

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Ethinylestradiol kann das Risiko für ALT-Anstiege erhöhen (siehe Gegenanzeigen und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Kontraindizierte Enzyminduktoren sind in den Gegenanzeigen aufgeführt.

***Pharmakokinetische Interaktionen******Potenzial, dass Exviera die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinflusst***

In *in vivo*-Wechselwirkungsstudien wurde der Nettoeffekt der Kombinationsbehandlung einschließlich Ritonavir untersucht. Der folgende Abschnitt beschreibt die spezifischen Transporter und metabolisierenden Enzyme, die durch DSV in Kombination mit OBV/PTV/r beeinflusst werden. Für Informationen zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosierungsempfehlungen, wenn Exviera zusammen mit OBV/PTV/r angewendet wird, siehe Tabelle 3-25.

***Durch CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel***

Für nähere Informationen siehe die Fachinformation von OBV/PTV/r (siehe auch Tabelle 3-25).

***Arzneimittel, die durch Mitglieder der OATP-Familie transportiert werden***

Für nähere Informationen zu den organischen Anionen Transporter-Polypeptid (OATP)-Substraten OATP1B1, OATP1B3 und OATP2B1 siehe die Fachinformation von OBV/PTV/r (siehe auch Tabelle 3-25).

***Durch BCRP transportierte Arzneimittel***

DSV ist *in vivo* ein Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP)-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von DSV und OBV/PTV/r zusammen mit Arzneimitteln, die BCRP-Substrate sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Transportersubstrate führen und möglicherweise eine Dosisanpassung oder eine klinische Überwachung erforderlich machen. Zu diesen Arzneimitteln gehören etwa Sulfasalazin, Imatinib und einige Statine (siehe Tabelle

3-25). Für spezifische Hinweise zu Rosuvastatin, das in einer Wechselwirkungsstudie untersucht wurde, siehe auch Tabelle 3-25.

#### *Durch P-gp im Darm transportierte Arzneimittel*

Obwohl DSV *in vitro* ein P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitor ist, wurden bei gleichzeitiger Anwendung des P-gp-Substrates Digoxin mit Exviera und OBV/PTV/r keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Digoxin-Exposition beobachtet. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass DSV durch eine Hemmung von P-gp im Dünndarm die systemische Exposition von Dabigatranetexilat erhöht.

#### *Durch Glucuronidierung metabolisierte Arzneimittel*

DSV ist *in vivo* ein Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von DSV und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch UGT1A1 metabolisiert werden, führt zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Arzneimittel; für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (z. B. Levothyroxin) wird eine klinische Routineüberwachung empfohlen. Für spezifische Hinweise zu Raltegravir und Buprenorphin, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, siehe Tabelle 3-25. Es hat sich außerdem gezeigt, dass DSV *in vitro* bei *in vivo* relevanten Konzentrationen UGT1A4, 1A6 und intestinales UGT2B7 hemmt.

#### *Durch CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung mit DSV und OBV/PTV/r kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Esomeprazol, S-Mephenytoin), senken und eine Dosisanpassung bzw. klinische Überwachung erforderlich machen. Zu den CYP2C19-Substraten, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, gehören Omeprazol und Escitalopram (siehe Tabelle 3-25).

#### *Durch CYP2C9 metabolisierte Arzneimittel*

Mit OBV/PTV/r angewendetes DSV hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2C9-Substrat Warfarin. Für andere CYP2C9-Substrate (NSARs (z. B. Ibuprofen), Antidiabetika [z. B. Glimperid, Glipizid]) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

#### *Durch CYP2D6 oder CYP1A2 metabolisierte Arzneimittel*

Mit OBV/PTV/r angewendetes DSV hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2D6-/CYP1A2-Substrat Duloxetin. Für andere CYP1A2-Substrate (z. B. Ciprofloxacin, Theophyllin und Koffein) und CYP2D6-Substrate (z. B. Desipramin, Metoprolol und Dextromethorphan) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

#### *Über Transportproteine renal ausgeschiedene Arzneimittel*

Die fehlende Wechselwirkung mit dem Organic-Anion-Transporter (OAT)1-Substrat Tenofovir zeigt, dass DSV *in vivo* den OAT1 nicht hemmt. *In vitro*-Studien zeigen, dass DSV in klinisch relevanten Konzentrationen den Organic-Cation-Transporter (OCT)2, OAT3 oder Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Proteine (MATE1 und MATE2K) nicht hemmt.

Es wird daher nicht erwartet, dass DSV Arzneimittel beeinflusst, die hauptsächlich auf renalem Wege mit Hilfe dieser Transporter eliminiert werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Potenzial, dass andere Arzneimittel die Pharmakokinetik von DSV beeinflussen*

##### *Arzneimittel, die CYP2C8 hemmen*

Die gleichzeitige Anwendung von DSV mit Arzneimitteln, die CYP2C8 hemmen (z. B. Teriflunomid, Deferasirox), erhöht möglicherweise die DSV-Plasmakonzentrationen. Die Anwendung starker CYP2C8-Inhibitoren mit DSV ist kontraindiziert (siehe Gegenanzeigen und Tabelle 3-25).

##### *Enzyminduktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von DSV mit Arzneimitteln, die moderate oder starke Enzyminduktoren sind, wird angenommen, dass die Plasmakonzentration von DSV gesenkt und seine therapeutische Wirkung reduziert wird. Kontraindizierte Enzyminduktoren sind in den Gegenanzeigen und Tabelle 3-25 aufgeführt.

DSV ist ein Substrat von P-gp und BCRP und sein Hauptmetabolit M1 ist ein Substrat von OCT1 (*in vitro*). Es wird nicht angenommen, dass die Hemmung von P-gp und BCRP zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Exposition gegenüber DSV führt (Tabelle 3-25).

Der DSV-Metabolit M1 wurde in allen Arzneimittelwechselwirkungsstudien quantifiziert. Veränderungen in der Exposition des Metaboliten waren in der Regel mit dem konsistent, was mit DSV beobachtet wurde, abgesehen von Untersuchungen mit dem CYP2C8-Inhibitor Gemfibrozil, in denen die Exposition des Metaboliten um bis zu 95% sank, und dem CYP3A-Induktor Carbamazepin, in denen die Exposition des Metaboliten lediglich um bis zu 39% sank.

#### ***Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen***

Tabelle 3-25 enthält für eine Reihe von Arzneimitteln Empfehlungen zur gemeinsamen Anwendung zusammen mit Exviera mit OBV/PTV/r.

Nimmt ein Patient bereits Arzneimittel ein oder beginnt, während er Exviera und OBV/PTV/r erhält, mit der Anwendung von Arzneimitteln, bei denen ein Potenzial für eine Arzneimittelwechselwirkung besteht, sind eine Dosisanpassung dieser Begleitmedikation oder eine angemessene klinische Überwachung zu berücksichtigen (Tabelle 3-25).

Werden aufgrund der Behandlung mit Exviera und OBV/PTV/r Dosisanpassungen bei der Begleitmedikation vorgenommen, sollten die Dosen nach Abschluss der Behandlung mit Exviera und OBV/PTV/r erneut angepasst werden.

In Tabelle 3-25 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate (Least Squares Means Ratio, 90%-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von DSV und OBV/PTV/r sowie die Begleitmedikation dargestellt.

Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) von PTV, OBV, DSV und der Begleitmedikation an ( $\uparrow$  = Erhöhung um mehr als 20%,  $\downarrow$  = Senkung um mehr als 20%,  $\leftrightarrow$  = keine Veränderung oder Veränderung um weniger als 20%).

Diese Liste ist nicht abschließend. Exviera wird mit OBV/PTV/r angewendet. Zu Wechselwirkungen mit OBV/PTV/r siehe die entsprechende Fachinformation.

Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen Exviera mit OBV/PTV/r und anderen Arzneimitteln

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$	Anmerkungen zur Klinik
<b>AMINOSALICYLATE</b>						
Sulfasalazin  Mechanismus: BCRP- Hemmung durch PTV, r und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  $\uparrow$ Sulfasalazin				Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Sulfasalazin gleichzeitig mit Exviera + OBV/PTV/r angewendet wird.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>						
Digoxin  Einzeldosis 0,5 mg  Mechanismus: P-gp- Hemmung durch DSV, PTV und r.	Exviera + OBV/PTV/r	$\leftrightarrow$ Digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Es ist zwar keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des Digoxinspiegels im Serum empfohlen.
		$\leftrightarrow$ DSV	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		$\leftrightarrow$ OBV	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		$\leftrightarrow$ PTV	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
<b>WIRKSTOFFE GEGEN KREBS</b>						
Enzalutamid  Mitotan  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Enzalutamid oder Mitotan.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  $\downarrow$ DSV $\downarrow$ PTV $\downarrow$ OBV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
Imatinib  Mechanismus: BCRP- Hemmung durch PTV, r und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ Imatinib				Klinische Überwachung sowie eine Reduktion der Imatinib-Dosis werden empfohlen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>						
Warfarin  Einzeldosis 5 mg	Exviera + OBV/PTV/r	↔ R-Warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Es ist zwar keine Dosisanpassung von Warfarin erforderlich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des internationalen normalisierten Verhältnisses (International Normalized Ratio, INR) empfohlen.
		↔ S-Warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ DSV	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ OBV	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ PTV	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatra- netexilat  Mechanismus: Intestinale P- gp-Hemmung durch PTV und r	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ Dabigatranetexilat				Exviera + OBV/PTV/r erhöht möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Dabigatranetexilat. Mit Vorsicht anzuwenden.
<b>ANTIKNVULSIVA</b>						
Carbamazepin  200 mg 1x/Tag gefolgt von 200 mg 2x/Tag  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Carbama- zepin.	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Carbama- zepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
		↓ Carbama- zepin-10,11- Epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ DSV	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	n. z.	
		↓ OBV	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	n. z.	
		↓ PTV	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	n. z.	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
Phenobarbital  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenobarbital.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ DSV ↓ PTV ↓ OBV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Phenytoin  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenytoin.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ DSV ↓ PTV ↓ OBV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
S- Mephenytoin  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ S-Mephenytoin				Klinische Überwachung sowie eine Anpassung der S-Mephenytoin- Dosis können erforderlich sein.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>						
Escitalopram  Einzeldosis 10 mg	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Escitalo- pram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	n. z.	Für Escitalopram ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ S- Desmethyl- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	n. z.	
		↔ DSV	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ OBV	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ PTV	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetin  Einzeldosis 60 mg	Exviera + OBV/PTV/r	↓ Duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	n. z.	Für Duloxetin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ OBV	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
		↓ PTV	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>						
Ketoconazol  400 mg 1x/Tag  Mechanismus: CYP3A4-/P- gp-Hemmung durch Ketoconazol und PTV/r/OBV.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	n. z.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Fachinformation von OBV/PTV/r).
		↑ DSV	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	n. z.	
		↔ OBV	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	n. z.	
		↑ PTV	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	n. z.	
<b>LIPIDSENKER</b>						
Gemfibrozil  600 mg 2x/Tag  Mechanismus: Die Erhöhung der DSV- Exposition ist auf die CYP2C8- Hemmung und die Erhöhung bei PTV möglicherwei- se auf die OATP1B1- Hemmung durch Gemfibrozil zurückzu- führen.	Exviera + PTV/r	↑ DSV	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	n. z.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
		↑ PTV	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	n. z.	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>						
Rifampicin  Mechanismus: CYP3A4- /CYP2C8- Induktion durch Rifampicin.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ DSV ↓ OBV ↓ PTV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>CALCIUMANTAGONISTEN</b>						
Amlodipin  Einzeldosis 5 mg  Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Amlodipin  ↔ DSV  ↔ OBV  ↓ PTV	1,26 (1,11-1,44)  1,05 (0,97-1,14)  1,00 (0,95-1,06)  0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86)  1,01 (0,96-1,06)  1,00 (0,97-1,04)  0,78 (0,68-0,88)	n. z.  0,95 (0,89-1,01)  1,00 (0,97-1,04)  0,88 (0,80-0,95)	Senkung der Amlodipin- Dosis um 50% und Überwachung der Patienten auf klinische Effekte.
<b>KONTRAZEPTIVA</b>						
Ethinylestradiol/Norgestimat  0,035/0,25 mg 1x/Tag  Mechanismus: Möglicherwei- se aufgrund einer UGT- Hemmung durch PTV, OBV und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Ethinyl- estradiol  Norgestimatmetaboliten:  ↑ Norgestrel  ↑ Nor- elgestromin  ↓ DSV  ↔ OBV  ↓ PTV	1,16 (0,90-1,50)  2,26 (1,91-2,67)  2,01 (1,77-2,29)  0,51 (0,22-1,18)  1,05 (0,81-1,35)  0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17)  2,54 (2,09-3,09)  2,60 (2,30-2,95)  0,48 (0,23-1,02)  0,97 (0,81-1,15)  0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33)  2,93 (2,39-3,57)  3,11 (2,51-3,85)  0,53 (0,30-0,95)  1,00 (0,88-1,12)  0,87 (0,67-1,14)	Orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Norethisteron (Pille nur mit Progestin)  0,35 mg 1x/Tag	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Nor- ethisteron  ↔ DSV  ↔ OBV	0,83 (0,69-1,01)  1,01 (0,90-1,14)  1,00 (0,93-1,08)	0,91 (0,76-1,09)  0,96 (0,85-1,09)  0,99 (0,94-1,04)	0,85 (0,64-1,13)  0,95 (0,80-1,13)  0,97 (0,90-1,03)	Für Norethisteron oder Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
		↑ PTV	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
<b>DIURETIKA</b>						
Furosemid  Einzeldosis 20 mg  Mechanismus: Möglicherwei- se aufgrund einer UGT1A1- Hemmung durch PTV, OBV und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	n. z.	Überwachung der Patienten auf klinische Effekte; eine Reduktion der Furosemid-Dosis um bis zu 50% kann erforderlich sein.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ OBV	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ PTV	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>						
Johanniskraut (Hypericum perforatum)  Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Johanniskraut.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ DSV ↓ OBV ↓ PTV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN</b>						
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-ko-infizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion) sowie die Fachinformation von OBV/PTV/r.						
Atazanavir 300 mg 1x/Tag (zur gleichen Zeit einge- nommen)  Mechanismus: Die Erhöhung der PTV- Exposition ist möglicherwei- se auf eine OATP- Hemmung	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	In Kombination zusammen mit Exviera und OBV/PTV/r beträgt die empfohlene Atazanavir-Dosis 300 mg, ohne r. Atazanavir muss zur gleichen Zeit wie Exviera + OBV/PTV/r eingenommen werden. Die r-Dosis in OBV/PTV/r sorgt für die Verbesserung der Pharmakokinetik von Atazanavir.
		↔ DSV	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ OBV	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ PTV	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
durch Atazanavir zurückzu- führen.						Für Exviera mit OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Atazanavir/r 300/100 mg 1x/Tag  (am Abend eingenom- men)  Mechanismus: Die Erhöhung der PTV- Exposition ist möglicherwei- se auf die Hemmung von OATP1B1/B3 und CYP3A durch Atazanavir und die CYP3A- Hemmung durch die zusätzliche r- Dosis zurückzu- führen.	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Die Kombination von Atazanavir und OBV/PTV/r + DSV erhöht die Bilirubinspiegel, insbesondere wenn RBV Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist; siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.
		↔ DSV	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ OBV	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ PTV	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir 800 mg 1x/Tag (zur gleichen Zeit eingenom- men)  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + OBV/PTV/r	↓ Darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Die empfohlene Darunavir-Dosis beträgt 800 mg 1x/Tag, ohne r, wenn sie zur gleichen Zeit wie Exviera + OBV/PTV/r eingenommen wird (die r-Dosis in OBV/PTV/r sorgt für die Verbesserung der Pharmakokinetik von Darunavir).  Dieses Schema kann angewandt werden, sofern keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (d. h. keine mit
		↔ DSV	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ OBV	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ PTV	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
						Darunavir assoziierten Resistenzen), siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.  Für Patienten mit ausgeprägter PI-Resistenz wird die Kombination von Darunavir mit OBV/PTV/r + DSV nicht empfohlen.
Darunavir/r 600/100 mg 2x/Tag  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ DSV	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ OBV	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ PTV	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/r 800/100 mg 1x/Tag  (am Abend eingenom- men)  Mechanismus: Nicht bekannt.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ DSV	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ OBV	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ PTV	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir/r 400/100 mg 2x/Tag1  Mechanismus: Die Erhöhung der PTV-	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Die Anwendung von Lopinavir/r 400/100 mg 2x/Tag oder 800/200 mg 1x/Tag zusammen mit DSV und OBV/PTV/r ist aufgrund des Anstiegs der PTV-Exposition
		↔ DSV	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ OBV	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
Exposition ist möglicherweise auf die Hemmung von CYP3A-/Efflux-transportern durch Lopinavir und höhere r-Dosen zurückzuführen.		↑ PTV	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	kontraindiziert (siehe Fachinformation von OBV/PTV/r).
<b>ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NICHT-NUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>						
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg 1x/Tag  morgens zusammen mit einer Mahlzeit  Mechanismus: CYP3A- Hemmung durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Die gleichzeitige Gabe von Exviera und OBV/PTV/r mit Rilpivirin 1x/Tag sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen keine QT-Intervall-Verlängerung bekannt ist und die keine anderen QT-verlängernden Arzneimittel anwenden.  Bei Anwendung der Kombination sollte wiederholt eine EKG-Überwachung durchgeführt werden, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ OBV	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ PTV	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/Emt ricitabin/Teno foviridisoproxi lfumarat 600/300/200 mg 1x/Tag  Mechanismus: Möglicher- weise	Exviera + OBV/PTV/r	Die gleichzeitige Anwendung von Behandlungsschemata, die Efavirenz (ein Enzyminduktor) und PTV/r + DSV beinhalten, führte zu einem Anstieg der ALT-Werte und in der Folge zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie.				Die gleichzeitige Anwendung mit Behandlungsschemata, die Efavirenz enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
Enzyminduk- tion durch Efavirenz.						
Nevirapin Etravirin	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ DSV ↓ OBV ↓ PTV				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: INTEGRASE-STRANGTRANSFER-INHIBITOR</b>						
Raltegravir  400 mg 2x/Tag  Mechanismus: UGT1A1- Hemmung durch PTV, OBV und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Raltegravir  Bei der gleichzeitigen Anwendung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen bei der Exposition gegenüber DSV, PTV und OBV (auf Basis eines Vergleichs mit historischen Daten) beobachtet.	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Für Raltegravir oder Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NUKLEOSIDINHIBITOREN</b>						
Emtricitabin/ Tenofovir  200 mg 1x/Tag/ 300 mg 1x/Tag	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Emtricitabin  ↔ Tenofovir  ↔ DSV  ↔ OBV  ↓ PTV	1,05 (1,00-1,12)  1,07 (0,93-1,24)  0,85 (0,74-0,98)  0,89 (0,81-0,97)  0,68 (0,42-1,11)	1,07 (1,00-1,14)  1,13 (1,07-1,20)  0,85 (0,75-0,96)  0,99 (0,93-1,05)  0,84 (0,59-1,17)	1,09 (1,01-1,17)  1,24 (1,13-1,36)  0,85 (0,73-0,98)  0,97 (0,90-1,04)  1,06 (0,83-1,35)	Für Emtricitabin/ Tenofovir und Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>						
Rosuvastatin  5 mg 1x/Tag  Mechanismus: OATP1B- Hemmung durch PTV und BCRP-	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Rosuvastatin  ↔ DSV	7,13 (5,11-9,96)  1,07 (0,92-1,24)	2,59 (2,09-3,21)  1,08 (0,92-1,26)	0,59 (0,51-0,69)  1,15 (1,05-1,25)	Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin beträgt 5 mg (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
Hemmung durch DSV, PTV und r.						Dosisanpassung erforderlich.
		↔ OBV	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ PTV	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatin  10 mg 1x/Tag  Mechanismus: OATP1B1- Hemmung durch PTV.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	n. z.	Die Pravastatin-Dosis ist um 50% zu reduzieren.
		↔ DSV	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ OBV	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ PTV	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatin  Mechanismus: OATP1B/BC RP-Hemmung durch PTV.  Pitavastatin  Mechanismus: OATP1B- Hemmung durch PTV.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:				Die gleichzeitige Anwendung mit Fluvastatin und Pitavastatin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).  Es wird empfohlen, Fluvastatin und Pitavastatin für die Dauer der Therapie vorübergehend abzusetzen. Sollte während der Therapie eine Behandlung mit einem Statin notwendig sein, so ist eine Umstellung auf Pravastatin oder Rosuvastatin in einer reduzierten Dosierung möglich.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ Fluvastatin ↑ Pitavastatin ↔ DSV ↔ OBV ↔ PTV				

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>						
Ciclosporin  Einzeldosis 30 mg 1x/Tag <sup>3</sup>  Mechanismus: Die Wirkung auf Ciclosporin ist auf die CYP3A4- Hemmung durch r und die Erhöhung der PTV- Exposition ist möglicherwei- se auf die OATP- /BCRP-/P-gp- Hemmung durch Ciclosporin zurückzu- führen.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Ciclosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von Exviera und OBV/PTV/r begonnen, ist ein Fünftel der täglichen Ciclosporin-Dosis einmal täglich zusammen mit OBV/PTV/r zu verabreichen. Der Ciclosporin-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosisintervall ist bei Bedarf anzupassen.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↓ DSV	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ OBV	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ PTV	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Tacrolimus  Einzeldosis 2 mg <sup>4</sup>  Mechanismus: Die Wirkung auf Tacrolimus ist auf die CYP3A4- Hemmung durch r zurückzu- führen.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von DSV und OBV/PTV/r begonnen, sind 0,5 mg Tacrolimus einmal pro Woche zu verabreichen. Der Tacrolimus-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosisintervall ist bei Bedarf anzupassen.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ OBV	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ PTV	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>CHELATBILDNER</b>						
Deferasirox	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ DSV				Deferasirox kann die DSV-Exposition erhöhen und sollte daher mit Vorsicht angewendet werden.
<b>ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG DER MULTIPLLEN SKLEROSE</b>						
Terflunomid	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ DSV				Terflunomid kann die DSV-Exposition erhöhen und sollte daher mit Vorsicht angewendet werden.
<b>OPIOIDE</b>						
Methadon  20-120 mg 1x/Tag <sup>5</sup>	Exviera + OBV/PTV/r	↔ R-Methadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Für Methadon und Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ S-Methadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ OBV/ PTV und DSV (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)				
Buprenor- phin/Naloxon  4-24 mg/ 1-6 mg 1x/Tag <sup>5</sup>  Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch r und UGT- Hemmung durch PTV, OBV und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Bupre- norphin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Für Buprenorphin/Naloxon und Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ Norbu- prenorphin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ Naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	n. z.	
↔ OBV/ PTV und DSV (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)						

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
<b>PROTONENPUMPENINHIBITOREN</b>						
Omeprazol  40 mg 1x/Tag  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	↓ Omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	n. z.	Bei klinischer Indikation sollten höhere Omeprazol-Dosen angewendet werden.
		↔ DSV	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ OBV	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ PTV	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol  Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↓ Esomeprazol, Lansoprazol			Bei klinischer Indikation sollten höhere Esomeprazol- /Lansoprazol-Dosen angewendet werden.	
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>						
Zolpidem  Einzeldosis 5 mg	Exviera + OBV/PTV/r	↔ Zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	n. z.	Für Zolpidem ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ OBV	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↓ PTV	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Alprazolam  Einzeldosis 0,5 mg  Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch r.	Exviera + OBV/PTV/r	↑ Alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	n. z.	Es wird eine klinische Überwachung der Patienten empfohlen. Je nach klinischem Ansprechen kann eine Senkung der Alprazolam-Dosis in Erwägung gezogen werden.  Für Exviera + OBV/PTV/r ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ DSV	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ OBV	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ PTV	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

Wirkstoff/ mögliche Interaktions- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Anmerkungen zur Klinik
SCHILDDRÜSENHORMONE						
Levothyroxin  Mechanismus: UGT1A1- Hemmung durch PTV, OBV und DSV.	Exviera + OBV/PTV/r	Nicht untersucht. Erwartet:  ↑ Levothyroxin				Klinische Überwachung und eine Anpassung der Levothyroxin-Dosis können erforderlich sein.
<p><sup>1</sup> Lopinavir/r 800/200 mg 1x/Tag (am Abend eingenommen) wurde ebenfalls mit DSV und OBV/PTV/r angewendet. Die Effekte auf C<sub>max</sub> und AUC der DAAs und Lopinavir waren mit denjenigen vergleichbar, die bei der Anwendung von Lopinavir/r 400/100 mg 2x/Tag mit DSV und OBV/PTV/r beobachtet wurden.</p> <p><sup>2</sup> Rilpivirin wurde in der Studie auch am Abend zusammen mit einer Mahlzeit und 4 Stunden nach dem Abendessen mit Exviera + OBV/PTV/r angewendet. Die Auswirkungen auf die Rilpivirin-Exposition waren vergleichbar mit denen, die beobachtet wurden, wenn Rilpivirin am Morgen mit einer Mahlzeit zusammen mit Exviera + OBV/PTV/r gegeben wurde.</p> <p><sup>3</sup> Ciclosporin 100 mg wurde alleine gegeben, 30 mg wurden zusammen mit Exviera + OBV/PTV/r angewendet. Die für die Interaktion mit Exviera + OBV/PTV/r angegebenen Ciclosporin-Werte sind Dosis-normiert.</p> <p><sup>4</sup> Tacrolimus 2 mg wurde alleine und zusammen mit Exviera + OBV/PTV/r gegeben. Die für die Interaktion mit Exviera + OBV/PTV/r angegebenen Tacrolimus-Werte sind Dosis-normiert.</p> <p><sup>5</sup> Angabe Dosis-normierter Parameter für Methadon, Buprenorphin und Naloxon.</p> <p>Hinweis: Die für Exviera + OBV/PTV/r verwendete Dosierung war: PTV 150 mg, Ritonavir 100 mg, OBV 25 mg 1x/Tag und DSV 400 mg 2x/Tag oder 250 mg 2x/Tag. Die mit der 400-mg-Formulierung erzielten DSV-Expositionen waren mit denen der 250-mg-Tablette vergleichbar. In allen Arzneimittelwechselwirkungsstudien, außer in den Interaktionsstudien mit Carbamazepin, Gemfibrozil, Ketoconazol, Rosuvastatin und Pravastatin, wurden Exviera + OBV/PTV/r als Mehrfachdosen verabreicht.</p> <p>Abkürzungen: BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; CYP: Cytochrom P450; EKG: Elektrokardiogramm; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OATP: organische Anionen Transporter-Polypeptid; OBV: Ombitasvir; P-gp: P-Glykoprotein; PI: Proteaseinhibitor; r: Ritonavir; PTV: Paritaprevir; UGT1A1: Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1</p>						

### ***Kinder und Jugendliche***

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen***

Bei Anwendung von Exviera zusammen mit RBV ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Bei allen Tierspezies mit Exposition gegenüber RBV wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher ist RBV bei schwangeren Frauen und männlichen Partnern schwangerer Frauen kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter und ihre männlichen Partner sollten RBV nur erhalten, wenn sie während und in den 6 Monaten nach der Behandlung mit RBV eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. Die Kombination von Ethinylestradiol mit Exviera ist kontraindiziert (siehe Gegenanzeigen).

Für weitere Informationen zu bestimmten hormonellen Kontrazeptiva siehe Gegenanzeigen und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Exviera bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vorsichtshalber soll eine Anwendung von Exviera während der Schwangerschaft vermieden werden. Wird RBV zusammen mit Exviera und OBV/PTV/r angewendet, gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von RBV während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation zu RBV).

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob DSV und seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass DSV und seine Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Aufgrund des Risikos arzneimittelbedingter unerwünschter Reaktionen beim gestillten Säugling muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Exviera zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. Erhalten Patienten gleichzeitig RBV, so ist auch die Fachinformation zu RBV zu beachten.

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Wirkung von DSV auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Exviera in Kombination mit OBV/PTV/r und RBV über Erschöpfung berichtet wurde (siehe Nebenwirkungen).

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Zusammenfassung zur Sicherheit basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien der Phasen II und III mit mehr als 2.600 Studienteilnehmern, die Exviera und OBV/PTV/r mit oder ohne RBV erhalten haben.

#### ***Exviera und OBV/PTV/r mit RBV (einschließlich Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose):***

Bei Studienteilnehmern, die Exviera und OBV/PTV/r mit RBV erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (über 20% der Studienteilnehmer) Erschöpfung und

Übelkeit. Der Anteil der Studienteilnehmer, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrechen, betrug 0,2% (5/2.044). 0,2% (5/2.044) der Studienteilnehmer unterbrachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen. Bei 4,8% (99/2.044) der Studienteilnehmer wurde die RBV-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert.

Mit Ausnahme des häufigeren Auftretens einer transienten Hyperbilirubinämie glich das Sicherheitsprofil von Exviera und OBV/PTV/r mit RBV bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose dem der Studienteilnehmer ohne Zirrhose.

*Exviera und OBV/PTV/r ohne RBV:*

Kein Studienteilnehmer unterbrach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen oder brach sie deswegen dauerhaft ab.

***Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen***

In Tabelle 3-26 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, für die ein kausaler Zusammenhang zwischen DSV, in Kombination mit OBV/PTV/r mit oder ohne RBV, und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses zumindest angenommen werden kann. Bei der Mehrzahl der in Tabelle 3-26 dargestellten Nebenwirkungen handelte es sich um Reaktionen vom Schweregrad 1 bei Behandlungsschemata mit Exviera und OBV/PTV/r.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) oder sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-26: Nebenwirkungen, die für Exviera in Kombination mit OBV/PTV/r oder OBV/PTV/r und RBV ermittelt wurden

Häufigkeit	Exviera und OBV/PTV/r + RBV* N = 2.044	Exviera und OBV/PTV/r N = 588
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		
Häufig	Anämie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig	Übelkeit	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		
Sehr häufig	Pruritus	
Häufig		Pruritus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Sehr häufig	Asthenie Erschöpfung	
Abkürzungen: OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin		

\*Der Datensatz umfasst alle Teilnehmer der Studien der Phasen II und III mit Infektion vom Genotyp 1, einschließlich Studienteilnehmer mit Zirrhose.

Hinweis: Für Informationen zu auffälligen Laborwerten siehe Tabelle 3-27.

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

#### *Auffällige Laborwerte*

Veränderungen bei einzelnen Laborparametern werden in Tabelle 3-27 dargestellt. Zur einfacheren Darstellung werden die Werte in der Tabelle nebeneinander aufgeführt. Allerdings sollten keine direkten Vergleiche zwischen den Studien mit unterschiedlichem Studiendesign angestellt werden.

Tabelle 3-27: Ausgewählte während der Behandlung aufgetretene Auffälligkeiten bei Laborparametern

Laborparameter	SAPPHIRE I und II	PEARL II, III und IV	TURQUOISE II (Studienteilnehmer mit Zirrhose)
	Exviera und OBV/PTV/r + RBV 12 Wochen N = 770 n (%)	Exviera und OBV/PTV/r 12 Wochen N = 509 n (%)	Exviera und OBV/PTV/r + RBV 12 bzw. 24 Wochen N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5-20 × ULN (Grad 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (Grad 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Hämoglobin</b>			
<100-80 g/l (Grad 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (Grad 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (Grad 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Gesamtbilirubin</b>			
>3-10 × ULN (Grad 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (Grad 4)	1/765 (0,1%)	0	0
Abkürzungen: OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; ULN: oberer normaler Grenzwert			

**ALT-Anstieg im Serum**

Im Rahmen einer gepoolten Analyse klinischer Studien mit Exviera und OBV/PTV/r mit und ohne RBV kam es bei 1% der Studienteilnehmer nach Behandlungsbeginn zu erhöhten ALT-Werten, die über dem Fünffachen des ULN lagen. Bei Frauen, die gleichzeitig ethinylestradiolhaltige Arzneimittel einnahmen, betrug die Inzidenz dieser Anstiege 26%; daher sind diese Arzneimittel bei Anwendung von Exviera und OBV/PTV/r kontraindiziert. Im Zusammenhang mit anderen systemischen Estrogenen, wie sie üblicherweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (z. B. Estradiol und konjugierte Estrogene), wurde keine erhöhte Inzidenz für einen Anstieg der ALT-Werte beobachtet. Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel während der ersten vier Behandlungswochen auf (im Mittel nach 20 Tagen, bei einer Spannbreite von 8 bis 57 Tagen) und gingen im Laufe der Therapie meist wieder zurück. Zwei Patienten brachen die Einnahme von Exviera und OBV/PTV/r aufgrund des ALT-Anstiegs ab, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Drei unterbrachen die Einnahme von Exviera und OBV/PTV/r für einen bis sieben Tage, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Die meisten dieser ALT-Erhöhungen waren vorübergehend und wurden als auf Exviera und OBV/PTV/r bezogen eingestuft. Ein Anstieg der ALT-Werte war im Allgemeinen nicht mit einem Anstieg der Bilirubinwerte verbunden. Zirrhose stellte keinen Risikofaktor für einen

Anstieg der ALT-Werte dar (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

### ***Bilirubinanstieg im Serum***

Bei Studienteilnehmern, die Exviera und OBV/PTV/r mit RBV erhielten, wurde ein vorübergehender Anstieg der Bilirubinwerte (hauptsächlich indirekt) im Serum beobachtet. Dies stand mit einer Hemmung der Bilirubintransporter OATP1B1/1B3 durch PTV und einer RBV-induzierten Hämolyse in Zusammenhang. Der Bilirubinanstieg trat nach Einleitung der Behandlung auf, erreichte nach Studienwoche 1 das Maximum und ging im Laufe der Therapie in der Regel wieder zurück. Ein Anstieg der Bilirubinwerte stand nicht mit einem Anstieg der Aminotransferase in Zusammenhang. Die Häufigkeit eines Anstiegs des indirekten Bilirubins war bei Studienteilnehmern, die kein RBV erhielten, geringer.

### ***Lebertransplantierte Patienten***

Die Art der unerwünschten Ereignisse, die bei HCV-infizierten Empfängern von Transplantaten auftraten, die (zusätzlich zu immunsuppressiven Arzneimitteln) Exviera und OBV/PTV/r mit RBV erhielten, war vergleichbar mit der bei Studienteilnehmern, die im Rahmen der Phase-III-Studien mit Exviera und OBV/PTV/r mit RBV behandelt wurden, wenn auch einige Ereignisse häufiger auftraten.

10 Studienteilnehmer (29,4%) hatten zu mindestens einem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl. Bei 10 von 34 Studienteilnehmern (29,4%) musste die RBV-Dosis aufgrund eines Hämoglobin-Abfalls reduziert werden; bei 2,9% (1/34) wurde die RBV-Gabe unterbrochen. Die Anpassung der RBV-Dosis hatte keine Auswirkung auf die SVR-Raten. Alle 5 Studienteilnehmer, bei denen Erythropoietin gegeben werden musste, hatten eine initiale RBV-Dosis von 1.000-1.200 mg pro Tag erhalten. Keiner der Studienteilnehmer erhielt eine Bluttransfusion.

### ***HIV-HCV-Ko-infizierte Patienten***

Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei HCV-HIV-1-Koinfizierten mit dem vergleichbar, was bei den HCV-monoinfizierten Studienteilnehmern beobachtet wurde. Vorübergehende Erhöhungen des Gesamtbilirubins (vorwiegend indirekt) auf über das Dreifache des ULN traten bei 17 (27,0%) der Studienteilnehmer auf; 15 von ihnen wurden mit Atazanavir behandelt. Bei keinem der Studienteilnehmer mit einer Hyperbilirubinämie kam es gleichzeitig zu einem Anstieg der Aminotransferasen.

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit von Exviera bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V der Fachinformation aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Die höchste dokumentierte Einzeldosis DSV, die gesunden Probanden gegeben wurde, betrug 2 g. Es wurden im Zusammenhang mit der Studienmedikation keine unerwünschten Reaktionen oder klinisch relevanten Auffälligkeiten hinsichtlich der Laborwerte beobachtet. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome unerwünschter Reaktionen oder Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden Anhang II B/C der SmPC von DSV entnommen [2].

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Dosierung und Art der Anwendung).

#### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### ***Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte***

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Abschnitte zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wurden Anhang II D der SmPC von DSV entnommen [2].

#### **Risk-Management-Plan**

Der Zulassungsinhaber führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der RMP benennt die in Tabelle 3-28 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [3].

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Identifizierte Risiken</b>		
<p>Arzneimittelwechselwirkungen (einschließlich solcher, die auf der gleichzeitigen Einnahme von ABT-450/r/ABT-267 beruhen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die CYP3A moderat oder stark aktivieren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Efavirenz, Rifampicin und Johanniskraut)</li> <li>- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die moderate oder starke Induktoren von CYP2C8 sind (z. B. Rifampicin)</li> <li>- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die sensitive CYP3A4-Substrate sind (z. B. Ergotamin, Lovastatin und Salmeterol)</li> <li>- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind</li> <li>- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke CYP2C8-Inhibitoren sind (z. B. Gemfibrozil)</li> </ul>	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Kontraindizierte Arzneimittel und Arzneimittelwechselwirkungen, die Dosis-Anpassungen oder eine Überwachung erfordern, werden in Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
Hepatotoxizität bei gleichzeitiger Gabe mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Sprache betreffender Anstieg der Serum-ALT und Absetzen Ethinylestradiol enthaltender Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3 und 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Die Gebrauchsinformation informiert Patienten, die das 3-DAA Regime verwenden, über die häufigen Symptome von Hepatitis und die Notwendigkeit, ihren Arzt zu benachrichtigen, sodass zusammen mit ihm Entscheidungen über die Behandlung getroffen werden können.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	
<b>Potentielle Risiken</b>		
<p>Arzneimittelwechselwirkungen: - gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die primär über CYP3A und CYP2C19 metabolisiert werden; Arzneimittel, die sensitive Substrate von UGT1A1 sind; Arzneimittel, die Substrate von BCRP, OCT1, OATP1B1/B3 oder P-gp sind, einschließlich antiretroviraler Behandlungsschemata, die r enthalten; oder immunsuppressive Arzneimittel</p>	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Kontraindizierte Arzneimittel und Arzneimittelwechselwirkungen, die Dosis-Anpassungen oder eine Überwachung erfordern, werden in Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
<p>Hepatotoxizität bei Personen, die keine ethinylestradiolhaltigen Arzneimittel anwenden</p>	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Sprache betreffender Anstieg der Serum-ALT und Absetzen Ethinylestradiol enthaltender Arzneimittel sind in Abschnitt 4.4 der Fach- und Gebrauchsinformation enthalten. Die Gebrauchsinformation informiert Patienten, die das 3-DAA Regimen verwenden, über die häufigen Symptome von Hepatitis und die Notwendigkeit, ihren Arzt zu benachrichtigen, sodass zusammen mit ihm Entscheidungen über die Behandlung getroffen werden können.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
<p>Möglichkeiten einer zulassungsüberschreitenden Anwendung: - Anwendung des DAA-Regimes bei Patienten mit anderen Genotypen als HCV Genotyp-1 - Anwendung in Kombination mit anderen DAA - Anwendung bei Kindern und Jugendlichen</p>	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält eine Anleitung zur Art der Anwendung.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Fehler bei der Arzneimittelanwendung	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten eine Anleitung zur Art der Anwendung.</p> <p>Die Packmittelbeschriftung wurde so entworfen, dass Fehler bei der Arzneimittelanwendung möglichst vermieden werden (siehe Modul SVI.4.2 des EU Risk Management Plan November 2014/Version1.2).</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
Risiko für Resistenzentwicklung	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation berät über angemessene Dosierung und Art der Anwendung, um maximale Wirksamkeit zu erreichen.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Sicherheit bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B)	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation informieren darüber, dass Sicherheit und Wirksamkeit in bestimmten Populationen bisher noch nicht etabliert wurden.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 mL/min)	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation:</p> <p>Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation informieren darüber, dass Sicherheit und Wirksamkeit in bestimmten Populationen bisher noch nicht etabliert wurden.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit bei Patienten nach einer Lebertransplantation	Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation enthalten Informationen zu derzeit verfügbaren Daten in dieser Population.  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Sicherheit bei Patienten, die mit HIV-1 ko-infiziert sind	Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Fachinformation enthalten Informationen zu derzeit verfügbaren Daten in dieser Population.  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Sicherheit bei Schwangeren, die mit dem 3 DAA-Regime ohne RBV behandelt werden	Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten Informationen bezüglich Reproduktionsstudien im Tierversuch.  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine
Sicherheit bei Patienten, die mit HBV ko-infiziert sind	Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation informieren darüber, dass Sicherheit und Wirksamkeit in bestimmten Populationen bisher noch nicht etabliert werden konnten.  Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit bei älteren Patienten	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird über die Anzahl der Probanden mit einem Alter <math>\geq 65</math> in den klinischen Studien informieren.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten, bei denen eine vorherige DAA-Behandlung versagt hat	<p>Vorgeschlagener Text in der Produktinformation: Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird unter erneute Behandlung angeben, dass die Wirksamkeit von DSV bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber DSV oder Arzneimitteln, bei denen eine Kreuzresistenz erwartet werden kann, nicht nachgewiesen wurde.</p> <p>Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</p>	Keine
<p>Abkürzungen: BCRP: Brustkrebs-Resistenz-Protein; CYP: Cytochrom P450; DAA: Direkt antiviral wirkendes Agens; DSV: Dasabuvir; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OATP: organischer Anionentransporter-Polypeptid; OCT: organische Kationen Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; RBV: Ribavirin; UGT1A1: Uridin-5'-Diphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1</p>		

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren.

Tabelle 3-29: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

<b>Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, gestartet)</b>	<b>Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
Studie M13-774 Studie M13-862 (Studien zum Vergleich von 3- DAA + RBV mit TVR + peg- IFN/RBV) Kategorie 3	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des 3- DAA-Regime; Vergleich 3-DAA +RBV mit TVR + peg-IFN/RBV, in unvorbehandelten und vorbehandelten Probanden	Potentielles Risiko der Hepatotoxizität	Laufend	Juli 2016
Längsschnitt- Kohorten- Sicherheitsstudie im TARGET-Register Freiwillige PASS Kategorie 3	Bewertung der ALT- Anstiege bei Patienten, die das 3-DAA AbbVie- Regime unter realen Bedingungen verwenden	Potentielle Risiken: Hepatotoxizität, zulassungsüber- schreitende Anwendung (Off- Label Use), Sicherheit bei Patienten nach einer Leber- transplantation, bei HIV-Ko-Infektion, bei HBV-Ko- Infektion, bei älteren Patienten	Geplant; Protokoll in Entwicklung und geplant zur Einreichung am 31. Januar 2015	Noch festzulegen
Studie M14-222 Studie M14-423 (Langzeit- Wirksamkeitsstudien mit 5-Jahres-Follow- up) Kategorie 3	Bewertung des Ansprechens der Behandlung (beurteilt mittels SVR <sub>12</sub> -Status) auf den Langzeitverlauf von Lebererkrankungen in Erwachsenen mit chronischer HCV-GT-1- Infektion, welche eine Behandlung mit ABT- 450/r/ABT-267 und ABT- 333 mit oder ohne RBV erhalten haben, gemessen anhand von Todesfällen jeder Ursache, Todesfällen in Zusammenhang mit der Leber, Dekompensation der Leber, Lebertrans- plantation und hepato- zellulärem Karzinom	Potentielles Risiko der Hepatotoxizität  Potentielles Risiko einer Resistenz- entwicklung	Laufend	2021 für beide Studien  Jährliche Zwischenberichte mit PSURs vorgelegt

<b>Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheits- bedenken</b>	<b>Status (geplant, gestartet)</b>	<b>Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
Studie M14-227 (Studie in Probanden mit Child Pugh B) Kategorie 3	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit (SVR <sub>12</sub> ) in Probanden mit Child Pugh B	Fehlende Informationen über Patienten mit Leberfunktions- störung	Geplant; Protokoll final	März 2017
Studie M14-226 (Studie in Probanden mit einer Nierenfehlfunktion) Kategorie 3	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit (SVR <sub>12</sub> ) in Probanden mit CrCl <60 mL/min	Fehlende Informationen über Patienten mit Nierenfunktions- störung	Geplant; Protokoll final	März 2017
Studie M12-999 (Studie in Patienten mit Lebertrans- plantation) Kategorie 3	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit in Patienten mit Leber- transplantation	Fehlende Informationen über Patienten nach Lebertransplan- tationen	Laufend	Noch festzulegen
Studie M14-004 (Studie in Patienten mit HIV-1-Ko- Infektion) Kategorie 3	Bewertung der Sicherheit in Patienten mit HIV-1- Ko-Infektion	Fehlende Informationen über Patienten mit HIV- 1-Ko-Infektion	Laufend	Noch festzulegen
Studie M13-102 (Studie zur Beurteilung der Resistenz und Dauerhaftigkeit des Ansprechens) Kategorie 3	Bewertung der Resistenzentwicklung in Probanden mit virologischem Versagen auf ein AbbVie DAA- Regime	Potentielles Risiko einer Resistenz- entwicklung	Laufend	Oktober 2017
Studie M14-224 (Studie zur Bewertung der Re- Therapie von Probanden, bei denen eine Therapie mit dem 3-DAA-Regime fehlgeschlagen ist) Kategorie 3	Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von 3- DAA +SOF in Probanden, bei denen eine Therapie mit dem DAA- Regime fehlgeschlagen ist	- Fehlende Informationen in Patienten, bei denen eine vorherige DAA- Behandlung fehlgeschlagen ist - Potentielles Risiko einer Resistenz- entwicklung	In Entwicklung	Noch festzulegen

Studie/Aktivität Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, gestartet)	Datum der Einreichung des Zwischen- oder Abschluss- berichtes (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Studie M13-101 (Studie zur Bewertung der Re- Therapie von Probanden, welche ein virologisches Versagen erfahren haben) Kategorie 3	Zur Wiederbehandlung von Patienten, welche nicht auf das 3-DAA- Regime angesprochen haben mit einer laufenden peg-IFN-basierten DAA- Behandlung	- Fehlende Informationen in Patienten, bei denen eine vorherige DAA- Behandlung fehlgeschlagen ist.  - Potentielles Risiko einer Resistenz- entwicklung	Laufend	Juni 2018
Präklinische Studie Kategorie 3	Untersuchung von Interaktionen mit Arzneimitteln, welche basierend auf dem relevantem Verhältnis der EU als BSEP-Inhibitoren klassifiziert sind; Untersuchung von Inter- aktionen mit kombinierten BSEP- und MRP- Inhibitoren/relevante Genotypen	Fehlende präklinische Informationen für ABT-450	Wird geplant	März 2015
Abkürzungen: ALT: Alanine Aminotransferase; BSEP-Inhibitor: Gallensalz-Export-Pumpen-Inhibitor; CrCl: Creatinine clearance rate; DAA: Direkt antiviral wirkendes Agens; EU: Europäische Union; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; MRP-Inhibitor: Multidrug Resistance-Protein-Inhibitor; PASS: Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; TVR: Telaprevir				

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, der SmPC und dem RMP 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] AbbVie Ltd. Fachinformation Exviera<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten (Dasabuvir). Stand: Januar 2015.
- [2] AbbVie Ltd. SmPC Exviera<sup>®</sup>. Stand: Januar 2015.
- [3] AbbVie Ltd. Risk Management Plan for Combination Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral (DAA) Therapy: ABT-333. Version 1.2. 2014.