

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Boceprevir (VICTRELIS®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

Chronische Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1

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

Stand: 29.08.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	7
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	8
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	15
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	23
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	24
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	28
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	28
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	51
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	56
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	61
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	62

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz.....	16
Tabelle 3-2: Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten und Pool der erfolglos vortherapierten HCV Genotyp 1-Patienten für die Jahre 2000 bis 2009.	18
Tabelle 3-3: Projektion der Anzahl der HCV-Patienten 2010 bis 2016.....	21
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.	22
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	23
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	29
Tabelle 3-7: Ermittlung der durchschnittlichen Behandlungsdauer mit Boceprevir für therapie-naive und therapieerfahrene Patienten.	34
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	35
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Aufgrund der gewichtsabhängigen Gabe von Peginterferon und Ribavirin erfolgen alle Angaben für einen durchschnittlichen Patienten von 76-80 kg.....	36
Tabelle 3-10: Gewichtsabhängige Gabe von Peginterferonen alfa und Ribavirin.....	37
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stand Lauer Taxe: 01.06.2011	39
Tabelle 3-12: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Angegeben sind jeweils günstiger und teuerster Anbieter des Medikaments in der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße. Stand Lauer Taxe 01.06.2011.....	39
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.	44
Tabelle 3-15: 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).....	45
Tabelle 3-16: Vergleich der zusätzlichen GKV-Leistungen bezogen auf einen Patienten.	47
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie(pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-18: Erwartete Versorgungsanteile von Boceprevir in den ersten Jahren nach Markteintritt.	49
Tabelle 3-19: Risk Management Plan: Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren.....	58

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: HCV-Prävalenz in verschiedenen Gruppen (modifiziert nach Memon & Memon 2002 und Alberti et al., 2007)	9
Abbildung 3-2: Einfluss des Alters auf die Fibroseprogression 4 Jahre nach initialer Leberbiopsie (Ryder et al.; 2007).....	11
Abbildung 3-3: Entwicklung der HCV-Therapie seit 1991 (Manns et al., 2007). Die heller dargestellten Teile der Säulen geben in der Literatur angegebene Bereiche der berichteten SVR Raten an.	13
Abbildung 3-4: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland, 2004-2009 (in den Säulen: Anzahl d. Fälle absolut), aus RKI, 2010).....	19
Abbildung 3-5: Erwartete Patientenanteile (therapienaive Patienten)	31
Abbildung 3-6: Erwartete Patientenanteile (therapieerfahrene Patienten).....	32
Abbildung 3-7: Patientenfluss im Standardtherapiearm der Studie SPRINT-2.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DDD	Defined Daily Dose
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IE	International Einheit
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics

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. 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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier wurde die Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin zugrunde gelegt.

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).

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

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

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

Gemäß der aktuellen Version der deutschen S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AMWF-Register-Nr.: 021/012 (Sarrazin et al., 2010), ist als Standardtherapie die Kombination eines Peginterferon alfa mit Ribavirin anzusehen. Die Therapie aus Peginterferon alfa-2a bzw. -2b in Kombination mit Ribavirin führte in zwei großen pivotalen Zulassungsstudien zu einer deutlichen Steigerung der dauerhaften virologischen Ansprechraten im Vergleich zur Kombination von Alfa-Interferon mit Ribavirin

In einer Peginterferon alfa / Ribavirin-Kombinationsstudie wurden 1.530 therapie-naive Patienten über ein Jahr mit unterschiedlichen Kombinations-Dosierungsschemata behandelt. In dieser Studie war die Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Alfa-2b-Interferon und Ribavirin, insbesondere bei Genotyp 1 infizierten Patienten. (Fachinformation PegIntron®)

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

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 Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

entfällt

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.

GBA Beratungsgesprächs: Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 21.04.11, Vorgangsnummer 2011-B-004

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Essex Pharma: Fachinformation PegIntron[®], Mai 2010
2. GBA Beratungsgespräch: Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 21.04.11, Vorgangsnummer 2011-B-004
3. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessle HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012; Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Epidemiologie

Nach Berechnungen der WHO sind weltweit über 170 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, was einer Prävalenz von 1-3% der Weltbevölkerung entspricht. In Europa leben 2 bis 5 Millionen HCV-positive Personen. Während die Prävalenz in den westlichen Industrienationen zwischen 0,5% und 2% schwankt, ergaben epidemiologische Untersuchungen in Deutschland eine HCV-Prävalenz von 0,4 - 0,6% gemessen am positiven Nachweis von HCV-Antikörpern (Thierfelder et al., 1999; Wasley und Alter, 2000). Von einer bedeutend höheren HCV-Prävalenz ist dagegen in deutschen Großstädten auszugehen: Bei einer Screeninguntersuchung von 7683 Personen im Zeitraum von Mai bis November 2008 fanden Forscher der Berliner Charité eine Rate von 2,5 % anti-HCV positiven Personen (Schlosser et al., 2009). In einer Untersuchung an der Universitätsklinik in Frankfurt am Main zwischen September 2009 und März 2010 bei 6308 Patienten lag die HCV-Prävalenz bei 4,7% (Vermehren et al., 2010). Die Gesamtzahl der chronisch HCV-Infizierten in Deutschland wird auf 400.000 bis 500.000 Patienten geschätzt. Die Dunkelziffer der undiagnostizierten Patienten mit chronischer Hepatitis C ist vermutlich hoch, denn die

Mehrzahl der Patienten hat – insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung – nur selten und meist unspezifische Symptome. Bei 20 – 40% der chronischen Infektionen kommt es zudem nicht zu einer Erhöhung der Leberwerte (ASAT, ALAT). Diese Patienten werden folglich durch Routine-Blutuntersuchungen, bei denen auch die Leberwerte bestimmt werden, nicht erfasst, was die Diagnose zusätzlich erschwert.

Die Übertragung der Hepatitis C Viren erfolgt parenteral über Blut und Blutprodukte sowie durch Nadelstichverletzungen und sonstige Mikroblutübertragungen (i.v. und nasaler Drogenabusus, Tätowierung, Piercing, Akupunktur). Eine sexuelle oder perinatale Übertragung ist dagegen selten (<5%). Erwartungsgemäß findet sich eine hohe HCV-Durchseuchung bei Patienten mit aktueller oder vergangener Drogenabhängigkeit (Alter, 2002; Hüppe et al., 2008; Singal & Anand, 2007). Ebenfalls bekannt ist die hohe HCV-Prävalenz bei Patienten unter Hämodialyse, bei aktuell oder ehemals inhaftierten Personen, bei Hämophilie-Erkrankten sowie bei HIV-positiven Patienten.

HCV-PRÄVALENZ IN VERSCHIEDENEN GRUPPEN

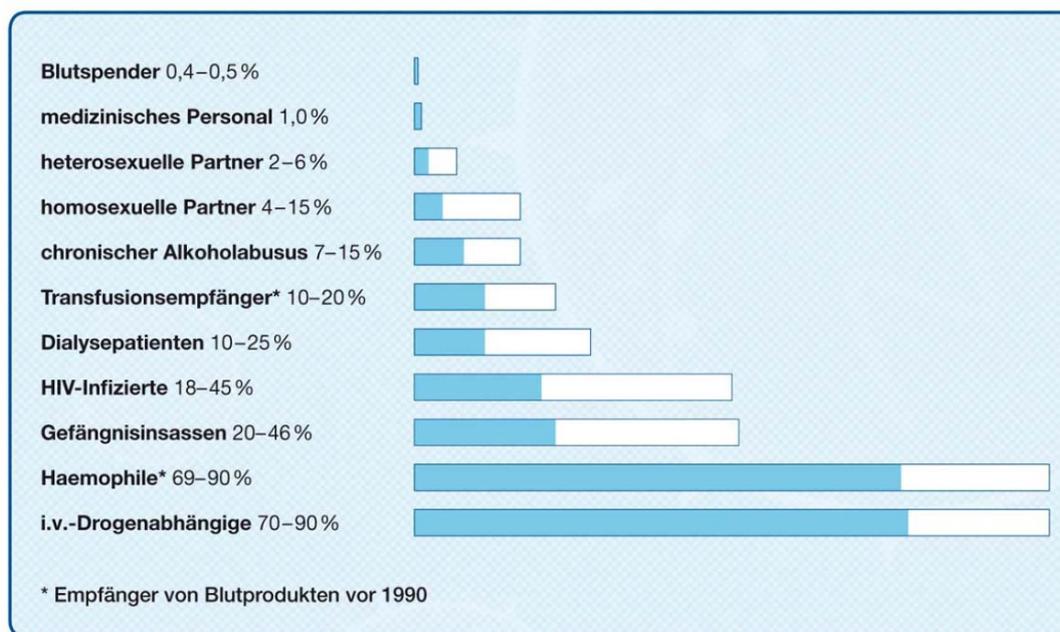


Abbildung 3-1: HCV-Prävalenz in verschiedenen Gruppen (modifiziert nach Memon & Memon 2002 und Alberti et al., 2007)

Das Hepatitis-C-Virus ist ein einsträngiges RNA-Virus, das in 6 Genotypen mit zahlreichen Subtypen (>50) und Quasispezies eingeteilt werden kann (Hoofnagle, 2002). Genotypen haben epidemiologische und für den Therapieerfolg prognostische Bedeutung. So liegen die Heilungsraten bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion unter der bislang zur Verfügung stehenden Standardtherapie nur bei 40 – 50 %, während 80 – 90 % der Patienten mit Genotyp-2/3-Infektion eine Heilung erzielen (McHutchison et al., 2009).

In Europa findet sich der schwierig zu behandelnde Genotyp 1 am häufigsten. In einer Beobachtungsstudie in deutschen gastroenterologischen Facharztpraxen waren 62% der therapierten Hepatitis C Patienten an einer Genotyp 1 Infektion erkrankt (Hüppe et al., 2008). Hinsichtlich der absoluten Häufigkeit der Genotyp 1 Infektion fanden sich 76% der Patienten in der Altersklasse der 30 – 60 jährigen Patienten mit einem Gipfel in der Subgruppe der 40 - 50-jährigen Patienten (Hüppe et al., 2009). Das Verhältnis zwischen Genotyp 1 infizierten Frauen und Männern betrug dabei 43 vs. 57% (Mauss et al., 2010).

Natürlicher Verlauf der akuten Hepatitis C

Die akute Hepatitis-C-Infektion verläuft in den meisten Fällen (~80%) klinisch asymptomatisch. Die Erkrankung wird deshalb nur selten diagnostiziert (Alberti et al., 2002). Nur bei etwa 20% der Patienten treten Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Ikterus auf. Symptomatische Verläufe, die man grundsätzlich diagnostizieren kann, heilen in bis zu 50% der Fälle spontan aus. Dagegen scheint die asymptomatische akute Hepatitis C, die nur sehr selten diagnostiziert wird, in bis zu 85% der Fälle chronisch zu verlaufen. Eine chronische Hepatitis C Infektion ist definitionsgemäß dann anzunehmen, wenn sich HCV-RNA nach einem Zeitraum > 6 Monate nach vermuteter Erstinfektion noch immer im Blut der Patienten nachweisen lässt. In diesem Fall ist eine Spontanheilung der Erkrankung sehr unwahrscheinlich. Eine Besonderheit der Hepatitis C Infektion ist somit ihre meist asymptomatische Erstmanifestation mit anschließender hoher Chronifizierungsrate.

Natürlicher Verlauf der chronischen Hepatitis C

Auch die chronische HCV-Infektion verläuft klinisch zunächst oft inapparent. Häufiger klagten Patienten über Müdigkeit (Niederau & Kapagiannidis, 2006). Unspezifische Beschwerden im rechten Oberbauch, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz, Muskel- und Gelenkschmerzen werden ebenfalls berichtet. Weiterhin werden Depressionen, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen angegeben. Ikterus findet man eher selten.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit Übergang in eine Leberzirrhose treten die für eine Leberzirrhose typischen klinischen Befunde auf wie Ikterus, Spider naevi, Petechien sowie Splenomegalie oder ein Caput medusae als Hinweis für das Vorliegen einer portalen Hypertension. Kommt es zur Dekompensation der Leberzirrhose mit Bildung von Aszites und Ödemen oder lebensbedrohlichen Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen, kann das Leben der Patienten meist nur noch durch eine Lebertransplantation gerettet werden.

Der natürliche Verlauf der chronischen Hepatitis C Infektion ist sehr variabel. Eine individuelle Prognose für die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose ist deshalb nur sehr eingeschränkt möglich. Nach einer Infektionsdauer von 20 - 25 Jahren entwickeln 20 - 30% der Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberzirrhose (Seeff, 2002). Eine Metaanalyse von 111 HCV Studien ergab unlängst eine Zirrhoseprävalenz von 16% nach 20 Jahren und bestätigte darüber hinaus den nicht-linearen Verlauf der Fibroseprogression als wesentliche Determinante der Entstehung einer Leberzirrhose (Thein et al., 2008). Hierfür scheint im Vergleich zu 20-jährigen Patienten eine ab dem 50. Lebensjahr um den Faktor 2

bzw. eine ab dem 60. Lebensjahr um den Faktor 4 beschleunigte Fibroseprogression verantwortlich zu sein (Ryder et al., 2004).

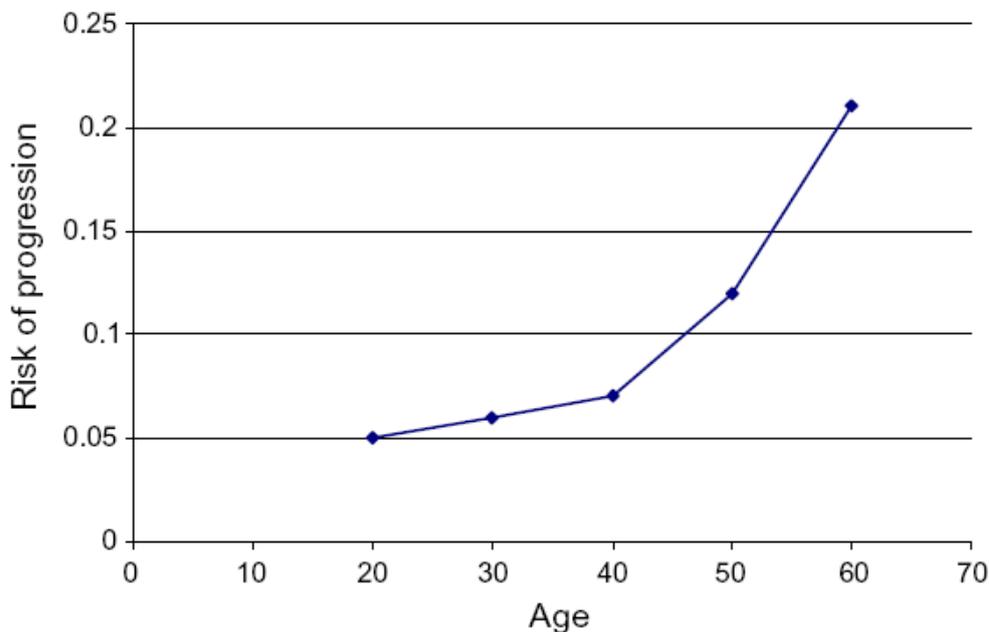


Abbildung 3-2: Einfluss des Alters auf die Fibroseprogression 4 Jahre nach initialer Leberbiopsie (Ryder et al.; 2007)

Es wird deshalb angenommen, dass die Zirrhoseraten nach einem Verlauf von mehr als 30 Jahren weiter ansteigen und nach 40 Jahren 35 - 50% betragen werden (Ryder et al., 2007). Dieser Verlauf betrifft insbesondere den hohen Anteil der Patienten, die sich die HCV-Infektion in einem Alter von 20-30 Jahren zugezogen haben. Bei Patienten, die sich mit HCV erst in einem Alter > 50 Jahre infizierten, muss dagegen bereits nach 12 Jahren mit einer Leberzirrhose gerechnet werden (Poynard et al., 2001). Neben dem Alter in Beobachtungsstudien wurden weitere ungünstige Faktoren für eine rasche Zirrhoseentwicklung identifiziert. Hierzu zählen männliches Geschlecht (Thein et al., 2008), regelmäßiger Alkoholkonsum (>20-50g/Tag) (Fleig et al., 2004; Pearlmann, 2006; Singal & Anand, 2007) Verfettung der Leber (Cross et al., 2009), Insulinresistenz (Muzzi et al., 2005) und Koinfektionen mit HIV oder HBV (Jacobson et al., 2010).

Die chronische Hepatitis C stellt ein relevantes Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar (Niederau et al., 1998). In der Regel entwickelt sich das Karzinom nach 20 oder mehr Jahren auf der Basis einer HCV-assoziierten Leberzirrhose. Faktoren wie hoher Alkoholkonsum, Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus, männliches Geschlecht und höheres Lebensalter spielen eine zusätzliche Rolle. Liegt eine HCV-assoziierte Leberzirrhose vor, ist bei 1 bis 4% der Patienten mit der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinom zu rechnen (El-Serag, 2002; Lauer & Walker, 2001). Ohne Behandlung liegen die Überlebensraten unter 5 % in 2 Jahren. Bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist eine chirurgische Resektion des Tumors häufig nicht mehr möglich. Wenn

keine Kontraindikationen vorliegen, können diese Patienten nur durch eine kostenintensive Lebertransplantation gerettet werden.

Bedeutung der Therapie der chronischen Hepatitis C

Die chronische Hepatitis C verläuft in den ersten 10 bis 20 Jahren häufig asymptomatisch oder mit milder Symptomatik. Bei bis zu 40% der Patienten liegen die Leberwerte ASAT und ALAT dauerhaft im Normbereich. Dies erklärt die hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter HCV-Infektionen, die u. a. in Deutschland mit ca. 75% angenommen wird (<http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx>). Häufig wird die Erkrankung deshalb erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert bzw. zu spät oder gar nicht therapiert. In den westlichen Industrieländern wird deshalb ein massiver Anstieg der Morbidität und Mortalität durch Leberzirrhosen und hepatozelluläre Karzinome in den nächsten beiden Jahrzehnten erwartet, sofern Screening und Therapiemaßnahmen nicht intensiviert werden.

Neuere Studien belegen die Reduktion der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität nach erfolgreicher antiviraler Therapie (Berenguer et al., 2009; Deuffic-Burban et al., 2008; Iacobellis et al., 2007; Lawson et al., 2007, Picciotto et al. 2007; George et al., 2009; Maylin et al., 2008; Omland et al., 2010; Backus et al., 2011; Singal et al., 2010; Brok et al., 2010). Selbst in fortgeschrittenen Stadien mit bereits etablierter Leberzirrhose kann eine erfolgreiche antivirale Therapie den Verlauf der Erkrankung noch entscheidend beeinflussen, wie die signifikante Abnahme der Inzidenz lebensbedrohlicher Komplikationen der Leberzirrhose (Dekompensation mit Aszitesbildung, Ösophagusvarizenblutungen, HCC-Bildung) eindrucksvoll zeigt (Cardoso et al., 2010; Bruno et al., 2010).

Zusammenfassend ergibt sich die Notwendigkeit einer Intensivierung und Verbesserung sowohl von Screeningmaßnahmen als auch der Therapie der chronischen Hepatitis C, um der sich bereits jetzt abzeichnenden Zunahme der HCV-assoziierten Morbidität und Mortalität sowie den damit verbundenen Folgekosten wirkungsvoll entgegenzuwirken.

Charakterisierung der Patientengruppe, für die eine Therapie mit Boceprevir in Frage kommt

Boceprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-Genotyp 1 NS3-Protease. In der Therapie der chronischen Hepatitis C ist Boceprevir deshalb ausschließlich für die Behandlung der Genotyp 1 Infektion geeignet und zugelassen. Entsprechend der Zulassung und gemäß der Empfehlung der Leitlinie kommen demnach für die Behandlung mit Boceprevir erwachsene Patienten mit chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Lebererkrankung, die nicht vorbehandelt sind oder die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, in Frage.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten und ihre Limitationen

Im Vordergrund der Therapie der chronischen Hepatitis C steht die dauerhafte Eliminierung des Hepatitis-C-Virus und damit verbunden die Senkung der HCV-bezogenen Morbidität und Mortalität. Seit der Zulassung der Interferon-Monotherapie zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion im Jahr 1991 haben sich die Chancen für Patienten, ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) und damit eine Heilung zu erreichen, kontinuierlich verbessert (Davis et al., 1989; Poynard et al., 1995; McHutchison 1989; Poynard et al., 1998; Zeuzem et al., 2000; Lindsay et al., 2001; Manns et al., 2001; Fried et al., 2002; Pockros et al., 2004).

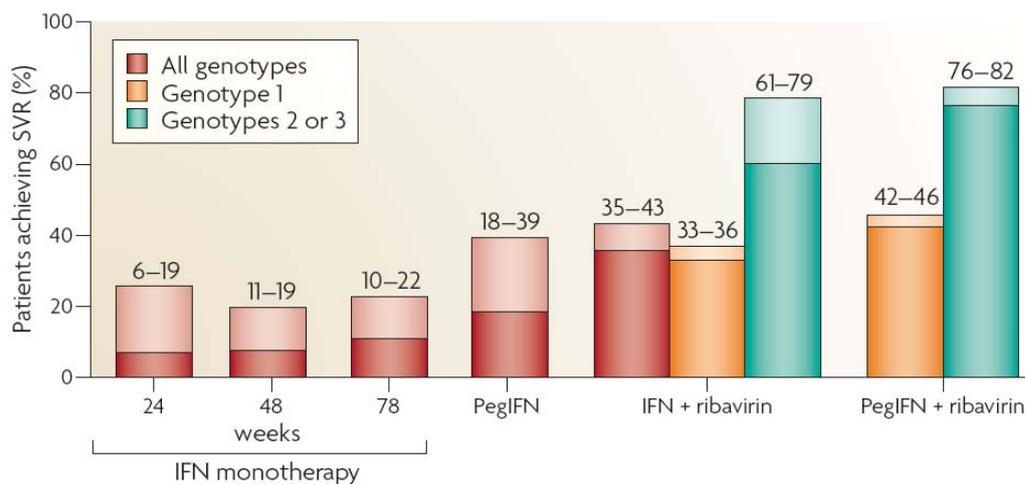


Abbildung 3-3: Entwicklung der HCV-Therapie seit 1991 (Manns et al., 2007). Die heller dargestellten Teile der Säulen geben in der Literatur angegebene Bereiche der berichteten SVR Raten an.

Mit der aktuell verwendeten Standardtherapie entsprechend der Empfehlung der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Leitlinien, der Kombination der Peginterferone alfa-2a oder alfa-2b mit Ribavirin über 24 Wochen bei Infektionen mit den Genotypen 2 und 3 bzw. 48 Wochen bei Infektionen mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6, können insbesondere bei Genotyp 2 und Genotyp 3 infizierten Patienten erfreulich hohe Heilungsraten von 76 - 82% erzielt werden (Sarrazin et al., 2010). Bedeutend schlechtere Heilungsraten von nur 42 - 46% wurden hingegen bei der Ersttherapie der in westlichen Industrieländern führenden Genotyp 1-Infektion erzielt. Zwischen 10 - 20 % dieser Patienten erleiden einen Rückfall nach zunächst erfolgreicher Therapie mit Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze. Zu diesem Rückfall mit erneutem Nachweis von HCV-

RNA im Blut kommt es in aller Regel innerhalb der ersten 24 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Dieses Behandlungsergebnis ist für die Patienten nach einer zunächst erfolgversprechenden Behandlung über 48 Wochen besonders enttäuschend.

Weitere 20 - 40% der Genotyp 1 infizierten Patienten sprechen auf die Standardtherapie während der ersten Therapiewochen nicht adäquat („Nonresponder“) an. Erzielen Patienten unter einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach 12 Wochen Behandlung einen Viruslastabfall $< 2 \log_{10}$ Stufen, so wird die Therapie abgebrochen. Auch bei Patienten, die zwar nach 12 Wochen Therapie einen Viruslastabfall $\geq 2 \log_{10}$ Stufen erzielen, bei denen jedoch nach 24 Wochen Therapie noch HCV-RNA nachweisbar ist, wird die Therapie abgebrochen. Eine Fortsetzung der Behandlung bei diesen beiden Patientengruppen führt zu keinem dauerhaften virologischen Ansprechen. Durch klare Abbruchkriterien bleibt diesen Patienten eine weitere unnötige Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin erspart.

Ziel der Entwicklung neuer antiviraler Therapien ist deshalb eine signifikante Steigerung der Heilungsraten bei therapie-naiven Patienten mit Genotyp 1-Infektion bei gleichzeitiger Reduktion der Nichtansprechraten und Rückfallraten.

Eine erneute Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nach Rückfall oder Nichtansprechen der Primärtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin kann in einigen Fällen Erfolg haben (Sarrazin et al., 2010). Abermals profitieren von einer Re-Therapie vor allem Patienten mit Genotyp 2/3-Infektionen: Patienten, die auf die erste Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht adäquat angesprochen hatten („Nonresponder“) haben, erreichten bei einer Re-Therapie in 36% ein dauerhaftes virologisches Ansprechen. Patienten, die nach einer Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin einen Rückfall erlitten hatten („Relapser“), erreichten bei einer Re-Therapie sogar in 57% ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (Poynard et al., 2009). Unbefriedigend war hingegen die Re-Therapie der Patienten mit Genotyp 1-Infektion: „Nonresponder“ unter der Peginterferon alfa und Ribavirin Ersttherapie erzielten durch Re-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin in nur 4% ein dauerhaftes virologisches Ansprechen, „Relapser“ schnitten mit 23% etwas besser ab (Poynard et al., 2009).

Insgesamt sind diese Ergebnisse für Patienten mit einer Genotyp 1-Infektion nicht zufriedenstellend: Nahezu alle Patienten, die auf die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht ansprechen („Nonresponder“) sowie 75% der Patienten, die einen Rückfall erlitten haben („Relapser“) können durch eine Re-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht geheilt werden und warten seit Jahren auf neue Therapieoptionen.

Ziel neuer Therapien ist deshalb die signifikante Steigerung der Heilungsraten bei therapieerfahrenen Patienten mit Genotyp 1-Infektion nach „Non-Response“ oder „Relapse“ nach einer Ersttherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin. Insbesondere für diese Patienten gibt es bislang keine therapeutischen Alternativen. Im Falle eines

Fortschreitens der Erkrankung kann lediglich eine Lebertransplantation angeboten werden, die jedoch viele Patienten wegen des eklatanten Spenderorganmangels häufig nicht erleben.

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

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nach Berechnungen der WHO sind weltweit über 170 Mio. Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, was einer Prävalenz von 1-3% der Weltbevölkerung entspricht. Epidemiologische Untersuchungen in Deutschland ergaben eine HCV-Prävalenz von 0,4 - 0,6% gemessen am positiven Nachweis von HCV-Antikörpern (Thierfelder et al., 1999; Wasley und Alter, 2000). In Tabelle 3-1 wurde ein top-down Ansatz gewählt, um die für eine Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin in Frage kommende HCV-Genotyp 1 Population zu beziffern. Vergleicht man die Prävalenzrate von mindestens 0,4%, was für Deutschland mehr als 300.000 Patienten entspricht, mit der Inzidenz der gemeldeten Neuerkrankungen für Deutschland (ca. 5000/Jahr), kommt man zu dem Schluss, dass die Diagnoserate für die HCV-Infektion sehr gering ist. Aufgrund dieser Diskrepanz

zwischen Prävalenz und Inzidenz ist es nötig, ein Modell zu entwickeln, das realistische, zu erwartenden Patientenzahlen für Deutschland angibt. In Tabelle 3-1 ist ein Modell mit einem top-down Ansatz dargelegt, das die für eine Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin in Frage kommende HCV-Genotyp 1-Population abschätzt.

Die häufigsten "Aufgreif- oder Screeningkriterien" für eine HCV-Infektion sind intravenöse Drogenabhängigkeit, vor 1992 erhaltene Bluttransfusion, oder Migrationshintergrund (Sarrazin, 2010). Liegt ein Verdacht auf eine HCV-Infektion vor, so wird ein Labortest auf erhöhte Transaminasen durchgeführt. Lediglich 48,2% der HCV-Infizierten weisen dieses Kriterium auf (Wasem et al., 2006), so dass mehr als die Hälfte der HCV-Infektionen dabei unentdeckt bleiben. Beim Vorliegen erhöhter Transaminasen erfolgt ein anschließender Test auf HCV-Antikörper, der bei positivem Ergebnis um einen HCV-RNA Nachweis ergänzt wird, um die Diagnose zu bestätigen.

Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz

	Anzahl Patienten
Bevölkerung Deutschland: Quelle: (WHO): Mid-year population 2009:	81.874.768
0,4 % Seroprävalenz (RKI, 2010):	327.499
Nur 84% der Seroprävalenten sind auch HCV-RNA positiv, (RKI, 2010):	275.099
Anzahl Genotyp 1 (62% in Deutschland) (Hüppe et al., 2008)	170.562
Keine Kontraindikationen 75,5% (Falck-Ytter et al., 2002)	128.774
Diagnoserate:	
Gemeldete HCV-Neuinfektionen: (RKI, 2009):	5.412
Bundesweite Inzidenz Deutschland:	6,6 /100.000

In Deutschland gibt es trotz der Meldepflicht einer HCV-Infektion keine veröffentlichten Daten, die angeben, wie viele Patienten tatsächlich diagnostiziert, unbehandelt oder bereits vorbehandelt sind. Daher wird für die Quantifizierung der für eine Therapie mit Boceprevir in Frage kommenden Patienten an dieser Stelle ein Patientenmodell eingeführt, das unter anderem auf den neu gemeldeten HCV-Infektionen des Robert Koch-Instituts (RKI) basiert. Die Zahlen der gemeldeten neu diagnostizierten HCV-Infizierten liegen aktuell bis einschließlich 2009 vor.

In 2009 sind nach Robert Koch-Institut 5.412 Patienten neu mit HCV diagnostiziert worden (RKI, 2010). Bei etwa 62 % dieser Patienten liegt eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 vor (Hüppe et al., 2008). 24,5 % der Patienten weisen Kontraindikationen für eine Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin auf (Falck-Ytter et al., 2002). Damit kämen im Jahr 2009 ca.

2.500 neu diagnostizierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 für eine Behandlung in Frage.

Um die Anzahl von bereits vorbehandelten HCV-Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, zu ermitteln, wurde ein Patientenmodell entwickelt, das auf den tatsächlich verordneten Peginterferon alfa „standard units“ (SU) der letzten 10 Jahre (2000-2009) für Deutschland beruht. Die Kombination von Peginterferon alfa mit Ribavirin ist aktuell Standardtherapie bei der Behandlung der HCV-Infektion vom Genotyp 1. Die Daten der Standard Units wurden anhand von IMS Zahlen für den Gesamtmarkt, inklusive Parallelimporte, erhoben.

Peginterferon alfa-2a hat ebenfalls eine Zulassung zur Therapie der HBV-Infektion. Nach internen Berechnungen liegt das Verhältnis der Therapieraten HCV zu HBV bei Peginterferon alfa-2a bei 97% zu 3%. Aus diesem Grund wurden 3% der Peginterferon alfa-Units als HBV-Anteil abgezogen, um denjenigen Anteil abzubilden, der für die Therapie der HCV-Infektion eingesetzt wird.

Die für die Behandlung der HCV-Infektion in Deutschland verwendeten Peginterferon alfa Units der Jahre 2000 bis 2009 wurden summiert, und die prozentuale Verteilung pro Jahr berechnet. Nun wurden die neu diagnostizierten HCV-Patienten der Jahre 2000 bis 2009 nach den Angaben des RKI summiert (RKI, 2010). 62% der HCV-Infektionen in Deutschland sind vom Genotyp 1 (Hüppe et al., 2008). Daher wurde die berechnete Gesamtzahl der neu diagnostizierten HCV-Infektionen auf diesen Anteil reduziert. 24,5% der Patienten sind aufgrund von Intoleranzen, zu weit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf oder auch Drogenkonsum nicht für eine antivirale Therapie geeignet (Falck-Ytter, 2002). Daher wurde auch dieser Prozentsatz von der berechneten Gesamtzahl abgezogen, um die Anzahl der HCV-Patienten zu ermitteln, die für eine Therapie in Frage kommen. Abschließend wurde eine geschätzte Anzahl von 10% privat versicherten Patienten abgezogen, um den GKV-Anteil an der Gesamtzahl zu errechnen.

Diese Gesamtzahl wurde mit der jährlichen prozentualen Verteilung der Peginterferone alfa multipliziert, um die Anzahl der neudiagnostizierten Patienten zu berechnen, die pro Jahr mit Peginterferon alfa behandelt wurden.

Die aktuelle Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin führt bei therapie-naiven Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 in 42% aller Fälle zur Heilung (Manns et al, 2001). 58% der Patienten sprechen nicht auf die Therapie an (Nonresponder), erleiden einen Rückfall (Relapser) oder brechen die Therapie ab. Etwa 25% dieser erfolglos therapierten Patienten erhalten eine Re-Therapie (eigene interne Annahme). Da diese Re-Therapie in der Regel erst nach mehrmonatiger erfolgloser Durchführung der Ersttherapie erfolgt, werden diese Patienten in dem Patientenmodell im Folgejahr ausgewiesen. Bei 75% der erfolglos therapierten Patienten erfolgt kein weiterer Therapieversuch. Aufgrund verschiedenster Ursachen (Umzug, Tod, etc.) werden 50% dieser Patienten nicht für den kumulierten Pool derjenigen Patienten berücksichtigt, die für eine Re-Therapie mit einer Kombinationsbehandlung mit Boceprevir in Frage kommen.

Somit gibt das Modell die Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten sowie den Pool der erfolglos vortherapierten HCV Genotyp 1-Patienten für die Jahre 2000 bis 2009 an.

Tabelle 3-2: Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Patienten und Pool der erfolglos vortherapierten HCV Genotyp 1-Patienten für die Jahre 2000 bis 2009.

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Interferon Standard units ('000)	41	218	299	359	375	416	376	375	386	384
Interferone für HBV (3%)	0	0	1,3	5,5	7,1	8,4	7,4	7,2	7,6	7,9
Interferone nur HCV	41	218	298	354	368	407	369	368	378	376
Summe Interferon SU 2000-2009	3177									
% Verteilung auf jährlicher Basis	0,01	0,07	0,09	0,11	0,12	0,13	0,12	0,12	0,12	0,12
alle Genotyp 1 von 2000-2009	44455									
Diagnosen -24,5% eligible (2000-2009)	33564									
GKV-Anteil (90%) (Quelle)	30207									
alle geeigneten Genotyp 1/ Jahr	302	2115	2719	3323	3625	3927	3625	3625	3625	3625
58% Therapie nicht erfolgreich (SVR 42%!) ab 2011 SVR: 63% -->37 fail	175	1226	1577	1927	2102	2278	2102	2102	2102	2102
25% Retherapie von Therapieversagern		44	307	394	482	526	569	526	526	526
Anteil jährliche Therapieversager	131	955	1428	1761	1962	2129	2032	1997	1997	1997
50% verlorene Patienten	66	477	714	880	981	1064	1016	999	999	999
Pool Therapie erfahrene	66	543	1257	2137	3119	4183	5199	6198	7196	8195

Mit diesem Model wurde die Anzahl der für die GKV in Frage kommenden Patienten für das Jahr 2009 auf ca. 3600 therapienaive Patienten und einem Pool von ca. 8.200 therapieerfahrenen Patienten, die nicht auf die vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, beziffert.

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

Die Projektion der Anzahl der HCV-Patienten der Jahre 2010 bis 2016 geht davon aus, dass sich der vom RKI seit 2005 beschriebene Abwärtstrend der neu gemeldeten HCV-Diagnosen auch in den kommenden Jahren fortsetzen wird (Abb.: 3-4; RKI, 2010).

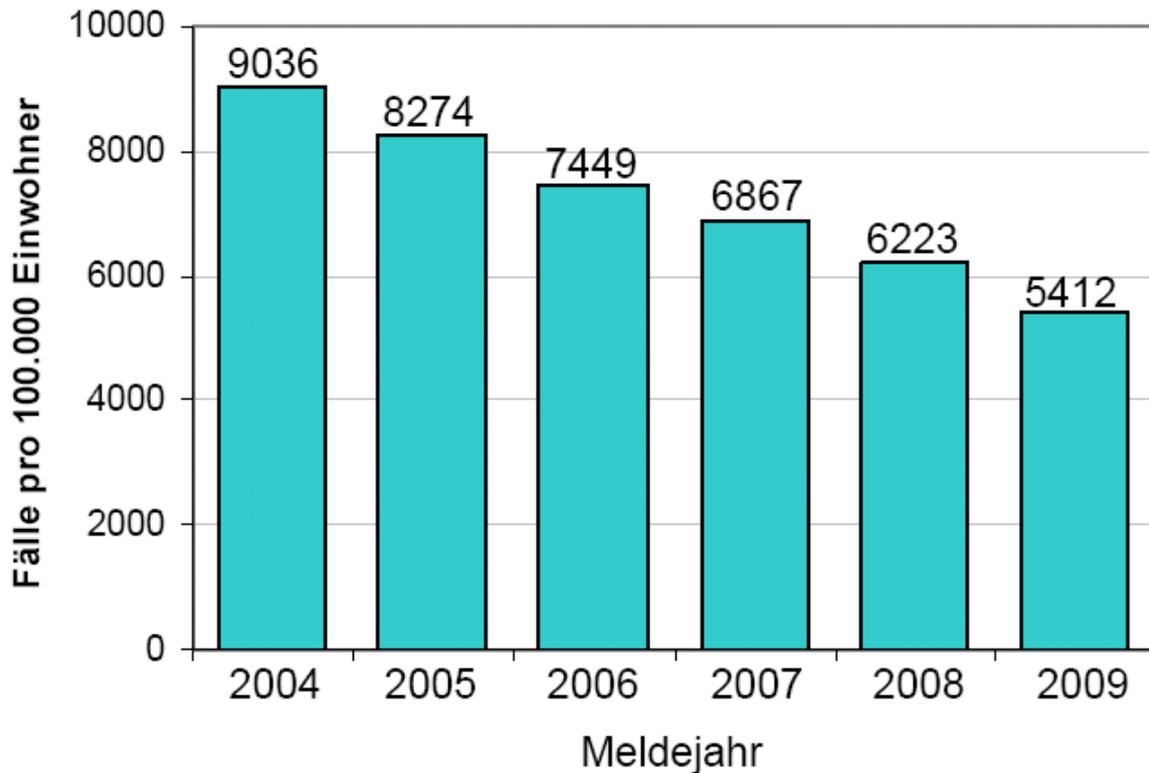


Abbildung 3-4: An das RKI übermittelte Hepatitis-C-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Meldejahr, Deutschland, 2004-2009 (in den Säulen: Anzahl d. Fälle absolut), aus RKI, 2010).

Aus diesem Grund wurde eine jährlich um 10% im Vergleich zum Vorjahr abfallende Inzidenz angenommen. In der Tabelle 3-3 ist der projizierte Teil der Berechnung gelb hinterlegt. Die jährlich angenommene Anzahl an Neudiagnosen wurde wie bereits beschrieben, um den Anteil der Nicht-Genotyp 1 Infizierten (38%) und der für eine Therapie nicht geeigneten Patienten (24,5%) reduziert. Anschließend wurde die Anzahl der für eine Therapie geeigneten Genotyp 1-Patienten um 10% auf den tatsächlichen GKV-Anteil verringert. Somit finden sich in der Spalte "GKV-Anteil" die pro Jahr in Frage kommenden therapienaiven Patienten.

Im Jahr 2010 werden weniger HCV-Patienten als üblich therapiert, da die behandelnden Ärzte große Erwartungen an die neue, verbesserte Therapie mit Proteaseinhibitoren (Boceprevir) haben und insbesondere Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie mit einer Kombination von Peginterferon alfa und Ribavirin angesprochen hatten bzw. die einen Rückfall erlitten hatten erst nach Zulassung der Proteaseinhibitoren erneut therapiert werden.

Bei der Berechnung der Zahl der bereits vorbehandelten HCV-Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben, wurde ab dem Jahr 2011 eine durch den Einsatz von Boceprevir verbesserte Heilungsrate von 59% zugrunde gelegt. Basis dieser Annahme ist die in der Zulassungsstudie RESPOND-2 ermittelte Heilungsrate bei Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw.

einen Rückfall erlitten haben. Die Re-Therapierate wurde, wie für die Jahre 2000 bis 2009, mit 25% angesetzt.

Der Pool der therapieerfahrenen Patienten wird demnach noch bis 2012 ansteigen, um dann in den Folgejahren aufgrund der deutlich verbesserten Heilungsraten durch die Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin kontinuierlich abzunehmen.

Patienten, die ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichen, gelten als geheilt und haben eine positive Prognose. Nach Modellberechnungen kann eine erfolgreiche antivirale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin in den nächsten 20 Jahren in Deutschland mindestens 17.000 Zirrhosefälle und 7.600 auf HCV zurückzuführende Todesfälle verhindern (Wasem et al., 2006). Erwartungsgemäß wird eine Therapie mit Boceprevir in Kombination mit Peginterferon und Ribavirin durch Steigerung der Heilungsraten diese Komplikationen und die damit verbundenen Folgekosten weiter reduzieren.

Tabelle 3-3: Projektion der Anzahl der HCV-Patienten 2010 bis 2016.

Jahr	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
% Verteilung auf jährlicher Basis	0,01	0,07	0,09	0,11	0,12	0,13	0,12	0,12	0,12	0,12	n/a						
Anzahl neu diagnostizierter HCV Patienten (2000-2009)	71.701										4871	4384	3945	3551	3196	2876	2589
alle neu diagnostizierten vom Genotyp 1 von 2000-2009 (62%)	44.455										3020	2718	2446	2202	1982	1783	1605
zur Therapie geeignet (75,5%) (2000-2009)	33564										2280	2052	1847	1662	1496	1346	1212
GKV-Anteil (90%) (2000-2009)	30207										2052	1847	1662	1496	1346	1212	1091
alle geeigneten therapienaiven Genotyp 1-GKV Patienten/ Jahr	302	2115	2719	3323	3625	3927	3625	3625	3625	3625	2052	1847	1662	1496	1346	1212	1091
Anzahl nicht erfolgreich Therapierter Patienten: 58% (bis 2010), 37% ab 2011	175	1226	1577	1927	2102	2278	2102	2102	2102	2102	1190	757	681	613	552	497	447
25% Rethherapie von Therapieversagern im Folgejahr		44	307	394	482	526	569	526	526	526	526	298	189	170	153	138	124
Anteil jährliche Therapieversager	131	955	1428	1761	1962	2129	2032	1997	1997	1997	307	160	144	129	117	105	
50% verlorene Patienten	66	477	714	880	981	1064	1016	999	999	999	154	80	72	65	59	53	
Pool Therapie erfahrene	66	543	1257	2137	3119	4183	5199	6198	7196	8195	8348	8428	8500	6824	4776	2413	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Ca. 1.900 therapienaive Patienten Ca. 8.500 therapieerfahrene Patienten Gesamt ca. 10.400 Patienten (2011)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Quellen hierzu sind unter 3.2.6 in diesem Modul angegeben.

Die Angaben der Tabelle 3-4 sind mit Hilfe des oben beschriebenen Patientenmodells entwickelt worden. Grundannahme war eine weiterhin abfallende "gemeldete" Inzidenz, wie vom Robert Koch-Institut beschreiben, um jährlich 10% im Vergleich zum Vorjahr. Da nur bereits diagnostizierte Patienten auch einer Therapie unterzogen werden können, stellt dieses Kollektiv nach Abzug der nicht-Genotyp1-Infizierten und des Anteils der für eine Therapie nicht geeigneten Patienten, den Pool der therapienaiven Patienten dar. Aus diesem wiederum speist sich der Pool der therapieerfahrenen Patienten, wobei verbesserte Raten dauerhaften virologischen Ansprechens durch den Einsatz von Boceprevir berücksichtigt werden.

In der Tabelle 3-4 ist die zu erwartenden Patientenzahl für das 2011 angegeben. Wie aus dem Patientenmodell ersichtlich, ist in den nächsten Jahren mit einer Dynamik in Bezug auf die Anzahl der Patienten als auch auf die Verteilung therapienaiver zu therapieerfahrener Patienten zu rechnen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit

unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erheblich	Ca. 1.900
Boceprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	erheblich	Ca. 8.500

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

In den S3-Leitlinien Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion wird ein möglichst frühzeitiger Beginn einer antiviralen Therapie empfohlen (Sarrazin et al., 2010). Auch therapienaive Patienten, die sich noch in einem frühen Zirrhosestadium befinden, profitieren durch das Erreichen eines dauerhaften virologischen Ansprechens. Für therapieerfahrene Patienten gilt dies insbesondere, da bei diesen meist schon eine Progression von Folgeerkrankungen stattgefunden hat.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu dem verwendeten Patientenmodell finden sich unter 3.2.3 sowie Quellenangaben unter 3.2.6.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als primäre Quelle wurden die jährlich beim Robert Koch-Institut gemeldeten Neu-Diagnosen der HCV Infektion verwendet.

Weitere Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden der angegebenen Literatur entnommen, genauso wie Daten zu Kontraindikationen, Genotyp-Frequenz etc. Es handelt sich bei den Literaturzitataten um Daten aus RCT, Kohortenstudien aber auch Marktforschungsdaten. Daher

finden sich unterschiedlichste Evidenzstufen unter den herangezogenen Quellen. Dieses Vorgehen war nötig, da es keine umfassende Datenbank für Deutschland gibt, die Angaben zur tatsächlichen Situation und zum Therapiestatus der HCV-Erkrankten macht.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Alberti A, Noventa F, Benvegnù L, Boccato S, Gatta A., Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 2002 Dec 17;137(12):961-4.
2. Alberti A, Benvegnu L: Textbook of hepatology. From basic science to clinical practice. Third edition; Sections 1-10; 2007 Blackwell Publishing; ISBN: 978-1-4051-2741-7
3. Alter MJ.: Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S93-8. Review.
4. 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 Jun;9(6):509-516.e1. Epub 2011 Mar 11. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):509-516.e1. Epub 2011 Mar 11.
5. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martín PM, López-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, Mallolas J, Sanz J, Tural C, Bellón JM, González-García J; GESIDA3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2009 Aug;50(2):407-13
6. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C (Review). *The Cochrane library* 2010, Issue 1
7. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, de Franchis R, Almasio PL, Maisonneuve P.: Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, Child-Pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2069-76.
8. Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52:652–7.
9. Cross TJ, Quaglia A, Hughes S, Joshi D, Harrison PM. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat.* 2009 Jul;16(7):492-9. Epub 2009 Feb 5.
10. Davis, GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, vanTheil DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschivitz C, Ortego TJ, Gibas A, Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. 1989. *NEJM* 321, 22, 1501-6
11. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, Boitard J, Henrion J, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol.* 2008 Aug;49(2):175-83. Epub 2008 May 20.
12. El-Serag H.B.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36; 5, (Suppl1): S74-S83.

13. Falck-Ytter Y, Kale H, Mul len K et al. (2002) Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with Hepatitis C. *Ann Internal Med* 136:288–292
14. Fleig W.E., Krummenerl P., Leßke J.: Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 707-713.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
16. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49:729–38.
17. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S21-9. Review.
18. Hüppe et al., (2008), Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland- Eine Analyse von 10326 Hepatitis-C-Virus-infizierten aus Schwerpunktpraxen und –ambulanzen, *Z Gastroenterol* 2008; 46: 34-44
19. Hüppe D, Zehnter E, Manns MP, Teuber G, Dahhan T, Kaiser S, Meyer U, Witthöfft T, Möller B, Dikopoulos N, Brack J, Bilzer M, Tossing G, Mauss S, BNG Hepatitis Study Group: Treatment of chronic hepatitis C with PegIFN-alfa2b and ribavirin within a large German multicentric observational study: response to therapy depends on patients' age, *Z Gastroenterol* 2009; 47;152 DOI: 10.1055/s-0029-1241688
20. Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, Annicchiarico BE, Leandro G, Caruso N, Accadia L, Bombardieri G, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol*. 2007 Feb;46(2):206-12. Epub 2006 Oct 20.
21. IOM-Report 2010: Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C (<http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx>).
22. Jacobson IM, Davis GL, El-Serag H, Negro F, Trépo C. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):924-33; quiz e117. Epub 2010 Aug 14. Review.
23. Lauer G.M., Walker B.D.: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
24. Lawson A, Hagan S, Rye K, Taguri N, Ratib S, Zaitoun AM, Neal KR, Ryder SD, Irving WL; Trent HCV Study Group. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis. *J Hepatol*. 2007 Jul;47(1):37-45. Epub 2007 Mar 7.
25. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, Schiff ER, Goodman ZD, Laughlin M, Yao R, Albrecht JK; Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001 Aug;34(2):395-403.
26. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.

27. Manns MP, Foster GR, Rockstroh JK, Zeuzem S, Zoulim F, Houghton M. The way forward in HCV treatment--finding the right path *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Dec;6(12):991-1000. Review. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2008 Jan;7(1):102. *Nat Rev Drug Discov.* 2008 May;7(5):458.
28. Mauss S, Jablonowski H, Hüppe D. Even with normal transaminases the liver can be infected with HBV or HCV]. *MMW Fortschr Med.* 2010 Apr 29;152(17):62-4. German
29. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, Giuily N, Castelnau C, Cardoso AC, Asselah T, Féray C, Nicolas-Chanoine MH, Bedossa P, Marcellin P. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008 Sep;135(3):821-9. Epub 2008 May 21.
30. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19;339(21):1485-92.
31. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):580-93. Epub 2009 Jul 22. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):1027.
32. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat.* 2002 Mar;9(2):84-100.
33. Muzzi A, Leandro G, Rubbia-Brandt L, James R, Keiser O, Malinverni R, Dufour JF, Helbling B, Hadengue A, Gonvers JJ, Müllhaupt B, Cerny A, Mondelli MU, Negro F; Swiss Hepatitis C Cohort Study. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2005 Jan;42(1):41-6.
34. Niederau C, Kapagiannidis C. [Epidemiology of hepatitis C in Germany]. *Med Klin (Munich).* 2006 Jun 15;101(6):448-57.
35. Niederau C., Lange S., Heintges T., Erhardt A., Buschkamp M., Hürter D., Nwarocki M., Kruska L., Hensel F., Petry W., Häussinger D.: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687- 1695.
36. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshøj LH, Riisom K, Jacobsen SE, Schouenborg P, Christensen PB, Sørensen HT, Obel N; DANVIR Cohort Study. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J. Hepatol.* 2010 Jul;53(1):36-42. Epub 2010 Mar 29.
37. Pearlman B.L.: Hepatitis C Virus Infection in African Americans. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 82-91.
38. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, Lampasi F, Tartaglione MT, Marsilia GM, Calise F, Cuomo O, Ascione A. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol.* 2007 Mar;46(3):459-65. Epub 2006 Nov 27.
39. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, Shiffman ML, Minuk G, Reddy KR, Reindollar RW, Lin A, Brunda MJ; PEGASYS International Study Group. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jul;99(7):1298-305.
40. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, Couzigou P, Payen JL, Sajus M, Costa JM. A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic

non-A, non-B hepatitis. Multicenter Study Group. N Engl J Med. 1995 Jun 1;332(22):1457-62. Erratum in: N Engl J Med 1996 Apr 25;334(17):1143.

41. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. Randomised trial of interferon alfa2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT) Lancet. 1998 Oct 31;352(9138):1426-32.
42. 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 May;34(5):730-9.
43. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Gonçalves F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J; Epic Study Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology. 2009 May;136(5):1618-28.e2. Epub 2009 Jan 22.
44. RKI, Robert Koch Institut, Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland Virushepatitis B, C und D im Jahr 2009 Epidemiologisches Bulletin 25. Mai 2010 / Nr. 20: http://www.rki.de/cln_116/nm_468106/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/20/Art_01.html
45. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, Neal KR, Underwood JC; Trent Hepatitis C Study Group. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. Gut. 2004 Mar;53(3):451-5.
46. Ryder SD. Outcome of hepatitis C infection: bleak or benign? J Hepatol. 2007 Jul;47(1):4-6. Epub 2007 Apr 20.
47. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HHJ, Spengler U, Wirth S, Kessle HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S (2010) Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012; Z Gastroenterol 2010; 48: 289–351.
48. Schlosser B, Domke D, Möckel M, Biermer M, Fülöp B, Wiedenmann B, Haas N, Bail H, Müller C., Tauber R, Berg T. High prevalence of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in a German metropolitan area: a prospective screening analysing 7683 patients. Abstract 415, EASL 2009.
49. Seeff L.B.: Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002 ; 36 (Supl 1): S35-S46.
50. Singal A.K., Anand B.S.: Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. J Clin Gastroenterol 2007; 41: 761-772.
51. 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; 8:280–8. 288, e281.
52. 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 Aug;48(2):418-31. Review.
53. Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. [Prevalence of antibodies to hepatitis A, hepatitis B and hepatitis C viruses in the German population]. Gesundheitswesen. 1999 Dec;61 Spec No:S110-4
54. Vermehren J, S Elanjimattom ¹, A Berger ², I Marzi ³, R Lehmann ⁴, A Zeiher ⁴, G Hintereder ⁵, S Zeuzem ¹, C Sarrazin ¹ High prevalence of hepatitis C virus (HCV) antibodies in patients visiting the accident and emergency department of the J. W. Goethe University Hospital, Frankfurt/Main Z Gastroenterol 2010; 48: 1008 DOI: 10.1055/s-0030-1263887

55. Wasem J. et al. Gesundheitsökonomische Aspekte chronischer Infektionskrankheiten am Beispiel der chronischen Hepatitis C. Bundesgesundheitsbl.Gesundheitsforsch.Gesundheitsschutz 2006;49:57-63.
56. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis. 2000;20(1):1-16.
57. WHO <http://www.euro.who.int/en/where-we-work/member-states/germany/selected-basic-statistics>
58. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med. 2000 Dec 7;343(23):1666-72.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	Response-gesteuerte Therapie	1	Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Boceprevir: 175 (56-308) Tage Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin: 226 (84-336) Tage
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Response-gesteuerte Therapie	1	Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Boceprevir: 226 (56-308) Tage Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin: 299 (84-336) Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	48 Wochen duale Therapie	1	336 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	48 Wochen duale Therapie	1	336 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In diesem Dossier wird sowohl für HCV-Patienten vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind als auch für Patienten, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt. Daher werden Angaben zur Dauer der Behandlung sowohl für therapie-naive als auch therapie-erfahrene Patienten getroffen. Wie im Patientenmodell unter 3.2 beschrieben, wird eine Verteilung von 18% therapie-naive zu 82% therapie-erfahrene HCV-Patienten vom Genotyp 1 in Deutschland angenommen.

Laut Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Boceprevir abhängig vom individuellen Ansprechen auf die Therapie (in Therapiewoche 8 und 24) bzw. abhängig von individuellen Patientencharakteristika, wie Zirrhose oder historischem Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie. Explizite Abbruchregeln für die 3-Fach-Kombinationstherapie sind ebenfalls zu beachten (Kapitel 4.2. der Fachinformation Victrelis).

HCV-Patienten vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind:

Frühresponder (Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8-24) erhalten 28 Wochen Therapie (4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 24 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie)

Spätresponder (Patienten mit nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 24) erhalten eine Therapie von 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 32 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie und weiteren 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin.

Patienten, die bereits eine Zirrhose entwickelt haben, erhalten eine Therapie von 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie.

Gemäß Fachinformation bestehen zwei Abbruchregeln: Liegen zur Therapiewoche 12 die HCV-RNA-Spiegel ≥ 100 IE/ml bzw. ist der Patient zur Therapiewoche 24 noch HCV-RNA positiv, muss die Therapie mit allen drei Medikamenten beendet werden.

Diese Fachinformationskriterien sind in Abb. 3-5 mit Daten aus dem response-gesteuerten Arm der Zulassungsstudie SPRINT-2 (P05216) hinterlegt:

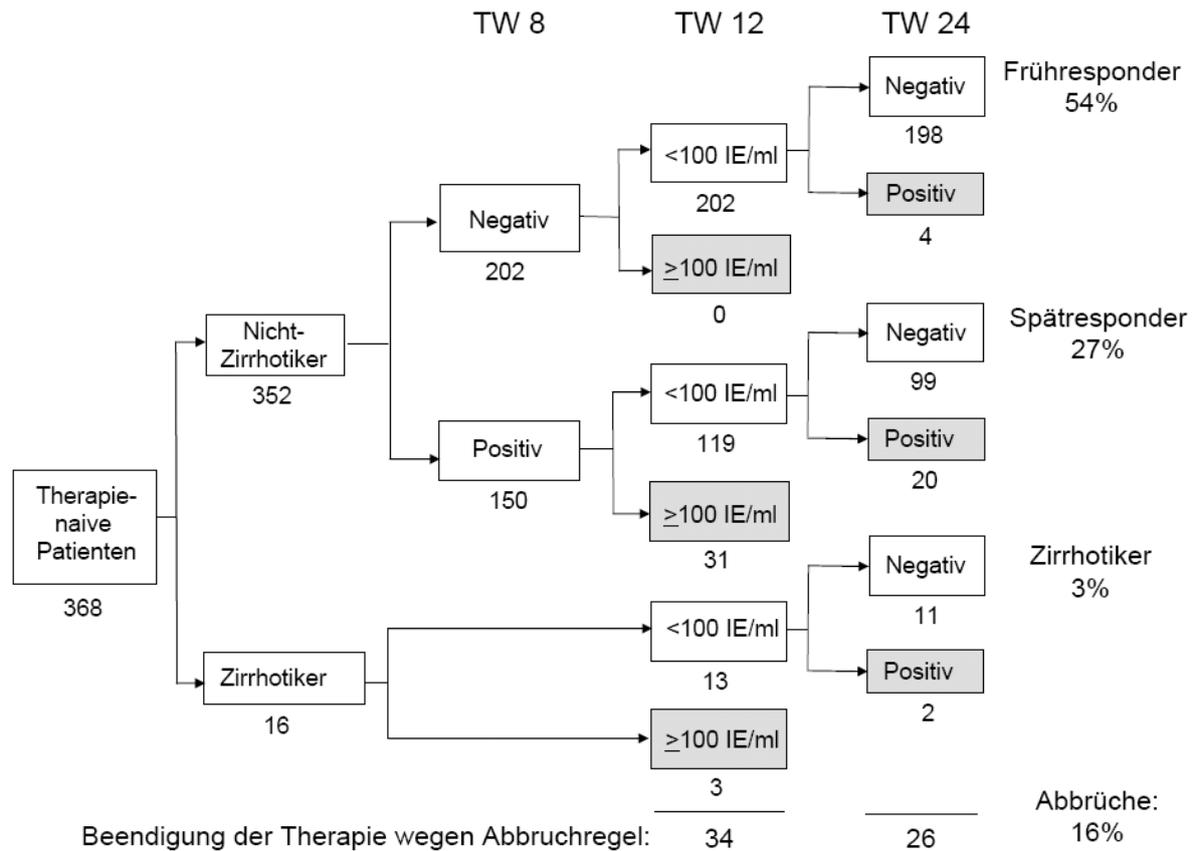


Abbildung 3-5: Erwartete Patientenanteile (therapienaive Patienten)

Eine 3-Fach-Kombinationstherapie über 44 Wochen setzt die Diagnose einer Zirrhose voraus (16/368); alle anderen Patienten gehen in eine 3-Fach-Kombinationstherapie über 24 Wochen (Frühresponder) bzw. über 32 Wochen (Spätresponder), es sei denn, die 3-Fach-Kombinationstherapie wird gemäß Fachinformation beendet (schattierte Flächen). Eine solche Frühresponse bzw. ein solcher Therapieabbruch kamen nur dann in Betracht, wenn im SPRINT-2 Datensatz für den jeweiligen Patienten am jeweiligen Entscheidungsknoten die Entscheidungsgrundlage auch gesichert war, d. h. HCV-RNA-Spiegel vorlagen. War dies nicht der Fall, wurde die Therapie in Abb. 3-5 fortgeführt - wie im klinischen Alltag bei fehlenden HCV-RNA-Spiegeln auch.

Es ist somit zu erwarten, dass 54% der therapienaiven Patienten aufgrund ihres frühen Ansprechens (Frühresponder) verkürzt therapiert werden (24 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie), 27% werden 32 Wochen mit 3-Fach-Kombinationstherapie behandelt, und 3% Zirrhotiker sind 44 Wochen mit der 3-Fachkombinationstherapie zu behandeln. 9% der Patienten beenden die Therapie aufgrund der Abbruchregel in der Therapiewoche 12 und 7% aufgrund der Abbruchregel in Therapiewoche 24.

Aus dieser Verteilung errechnet sich die durchschnittliche Behandlungsdauer der therapienaiven Patienten in Tagen.

HCV-Patienten vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben:

Frühresponder und Spätresponder erhalten 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 32 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie und nachfolgend 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin.

Patienten, die bereits eine Zirrhose entwickelt haben sowie historische Nullresponder, erhalten eine Therapie von 4 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 44 Wochen 3-Fach-Kombinationstherapie.

Gemäß Fachinformation bestehen zwei Abbruchregeln: Liegen zur Therapiewoche 12 die HCV-RNA-Spiegel ≥ 100 IE/ml bzw. ist der Patient zur Therapiewoche 24 noch HCV-RNA positiv, muss die Therapie mit allen drei Medikamenten beendet werden.

Diese Fachinformationskriterien finden sich in den Abbildungen 3-6 und 3-7 mit Daten aus den Zulassungsstudien SPRINT-2 (P05216) und RESPOND-2 (P05101) hinterlegt.

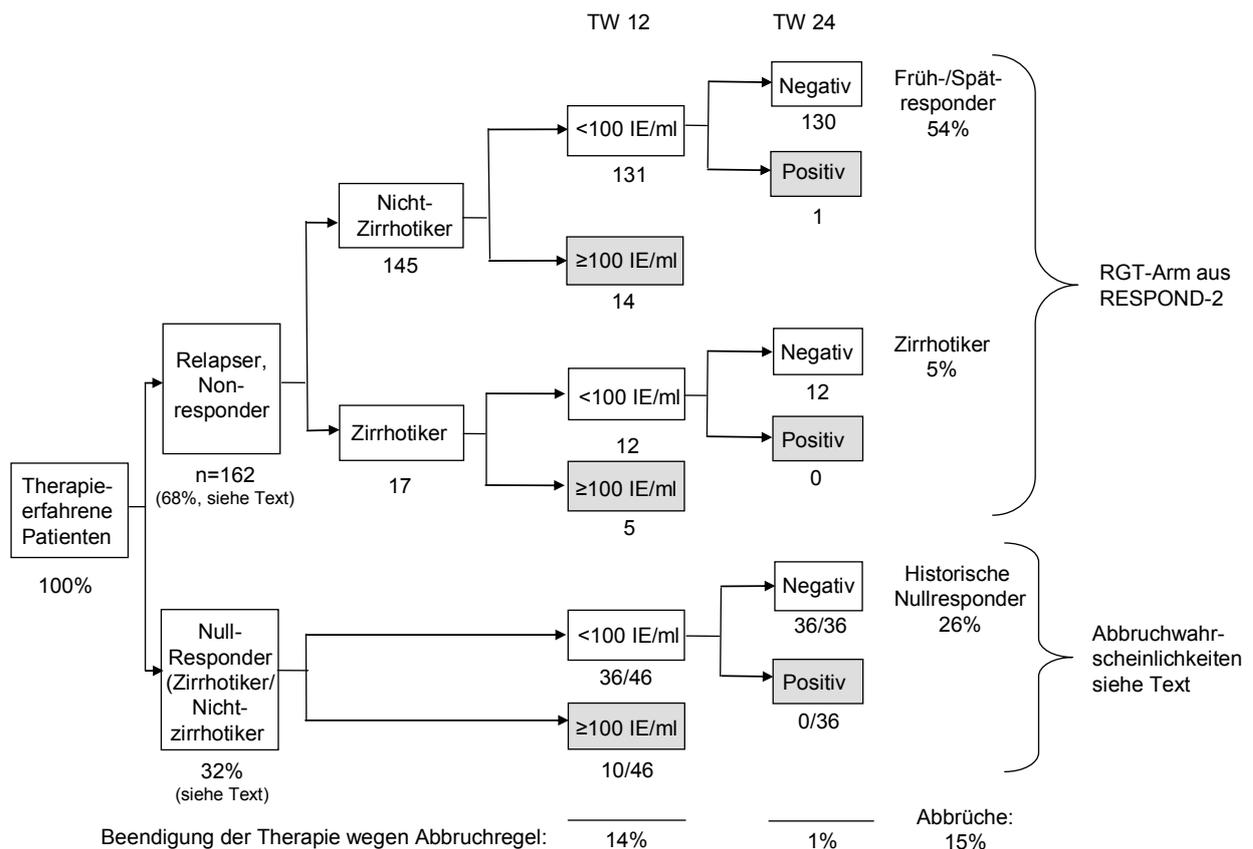


Abbildung 3-6: Erwartete Patientenanteile (therapieerfahrene Patienten)

Insgesamt 162 Patienten entsprechen dem response-gesteuerten RESPOND-2 Arm. Sie wurden in Abb. 3-7 analog zu Abb. 3-5 weiterverfolgt: Eine Therapie über 44 Wochen setzt die Diagnose einer Zirrhose voraus (17/162); alle anderen Patienten gehen in eine 3-Fach-Kombinationstherapie über 32 Wochen (Früh- und Spätresponder), es sei denn, die 3-Fach-Kombinationstherapie wird gemäß Fachinformation beendet (schattierte Flächen). Eine solche Frühresponse bzw. ein solcher Therapieabbruch kamen auch hier nur dann in Betracht, wenn für den jeweiligen Patienten am jeweiligen Entscheidungsknoten die Entscheidungsgrundlage auch gesichert war, d. h. HCV-RNA-Spiegel vorlagen.

Diese 162 Patienten bilden in Abb. 3-6 allerdings nur 68% der therapieerfahrenen Population, da gemäß Abb. 3-7 etwa 32% der Patienten aus einer Peginterferon alfa / Ribavirin-Standardtherapie als historische Nullresponder (Abfall der Viruslast $< 2 \log_{10}$ bei Therapiewoche 12) hervorgehen. Ihre Abbruchraten unter einer 3-Fach-Kombinationstherapie (10/46 in TW 12 bzw. 0/36 in TW 24) in Abb. 3-6 wurden über die Abbruchraten der n=46 RESPOND-2 Patienten geschätzt, die in Therapiewoche 4 einen Abfall der Viruslast $< 1 \log_{10}$ aufwiesen, da eine starke Korrelation zwischen einer Nullresponse (Abfall der Viruslast $< 2 \log_{10}$ in Therapiewoche 12) und einem schlechten Ansprechen (Abfall der Viruslast $< 1 \log_{10}$ in Therapiewoche 4) besteht (McHutchison et al., 2009).

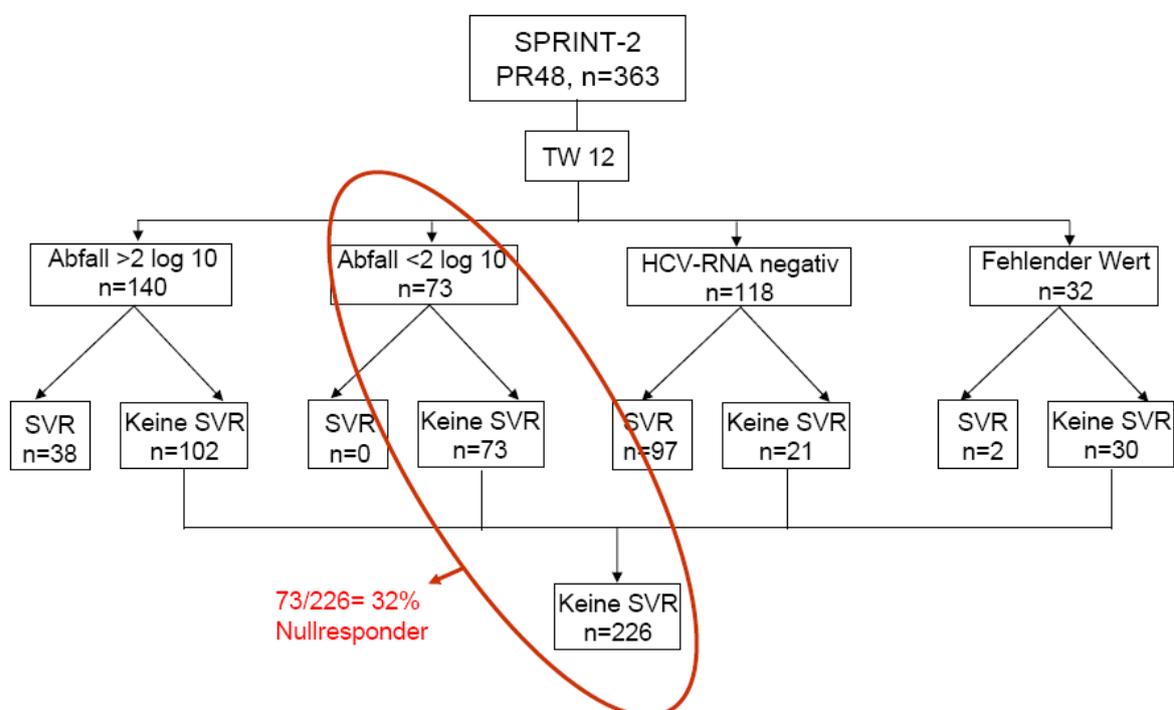


Abbildung 3-7: Patientenfluss im Standardtherapiearm der Studie SPRINT-2

Nach Abb. 3-6 ist somit zu erwarten, dass 54% der therapieerfahrenen Patienten mit der 3-Fach-Kombinationstherapie über 32 Wochen behandelt werden, und 26% der therapieerfahrenen Patienten als historische Nullresponder und 5% als Zirrhotiker über 44

Wochen. Insgesamt 14% der Patienten beenden die Therapie aufgrund der Abbruchregel in der Therapiewoche 12 und 1% aufgrund der Abbruchregel in Therapiewoche 24.

Aus dieser Verteilung bestimmt sich die durchschnittliche Behandlungsdauer der therapieerfahrenen Patienten in Tagen.

Tabelle 3-7: Ermittlung der durchschnittlichen Behandlungsdauer mit Boceprevir für therapienaive und therapieerfahrene Patienten.

Therapienaive Patienten	%	Therapie-regime	Boceprevir Tage	Peginterferon alfa und Ribavirin Tage	Durchschnittliche Therapietage	
					Boceprevir	Peginterferon alfa + Ribavirin
Frühresponder	54%	RGT-4-24	168	196	175	226
Spätresponder	27%	RGT-4-32-12	224	336		
Zirrhotiker	3%	RGT-4-44	308	336		
Stoppregel TW12	9%	Abbruch bei TW 12	56	84		
Stoppregel TW 24	7%	Abbruch bei TW 24	140	168		

Therapieerfahrene Patienten						
Früh- und Spätresponder	54%	RGT-4-32-12	224	336	226	299
Nullresponder	26%	RGT-4-44	308	336		
Zirrhotiker	5%	RGT-4-44	308	336		
Stoppregel TW12	14%	Abbruch bei TW 12	56	84		
Stoppregel TW24	1%	Abbruch bei TW 24	140	168		

Zur Ermittlung der durchschnittlichen Therapiedauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Dosierungsangaben der Fachinformationen von PegIntron, Pegasys, Copegus bzw. Rebetol zu Grunde gelegt. Während in der Fachinformation von Boceprevir eine ausdrückliche und auch als solche bezeichnete Abbruchregel gesetzt ist ("...ist die 3-fach-Kombinationstherapie zu beenden"), bleibt die Entscheidung über einen Therapieabbruch aufgrund unzureichenden virologischen Ansprechens bei Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut Fachinformation im Ermessen des behandelnden Arztes ("... ist ein Therapieabbruch in Betracht zu ziehen" bzw. "...ein Therapieabbruch sollte in Erwägung gezogen werden") - ist also nicht regelhaft vorgegeben und ging daher auch nicht in die Berechnung der durchschnittlichen Therapiedauer der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Boceprevir: 175 (56-308) Tage Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin: 226 (84-336) Tage
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Boceprevir: 226 (56-308) Tage Durchschnittliche Behandlungsdauer mit Peginterferon alfa und Ribavirin: 299 (84-336) Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	336 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48)	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	336 Tage

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD

(Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) Aufgrund der gewichtsabhängigen Gabe von Peginterferon und Ribavirin erfolgen alle Angaben für einen durchschnittlichen Patienten von 76-80 kg.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	Boceprevir: 420 g Peginterferon alfa: 148 DDD Ribavirin: 224 DDD
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	Boceprevir: 545 g Peginterferon alfa: 199 DDD Ribavirin: 301 DDD
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (PR48)	Peginterferon alfa: 222 DDD Ribavirin: 336 DDD

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

Pegylierte Interferone werden mit Hilfe von Pens subkutan oder Fertigspritzen einmal wöchentlich appliziert. Ribavirin wird zweimal täglich oral mit Nahrung genommen. Boceprevir wird dreimal täglich oral mit einer Mahlzeit oder Snack oral genommen.

Boceprevir wurde eine vorläufige ATC-Kodierung zugewiesen. Da bisher noch keine DDD für Boceprevir vorliegt, werden in Tabelle 3-9 die zu nehmende Mengen von Boceprevir in Gramm (g) angegeben.

Sowohl Peginterferon alfa 2b als auch Ribavirin werden gewichtsabhängig dosiert. Alle DDD Angaben beziehen sich auf einen durchschnittlichen Patienten mit einem Gewicht zwischen 76-80 kg. Der angefügten Tabelle 3-10 können andere gewichtsabhängige Dosierungen entnommen werden.

Tabelle 3-10: Gewichtsabhängige Gabe von Peginterferonen alfa und Ribavirin.

	Gewicht (kg)	wöchentliche Dosis (ml)	Konzentration (µg/ml)	µg/ Woche
Peginterferon alfa 2b	<40	0,5	50	50
	40-50	0,4	80	64
	51-64	0,5	80	80
	65-75	0,5	100	100
	76-80	0,5	120	120
	81-85	0,5	120	120
	86-105	0,5	150	150
	>105	0,5	150	150

	Gewicht (kg)	Tägliche Dosis (mg)		mg/ Woche
Ribavirin	<40	800		5600
	40-50	800		5600
	51-64	800		5600
	65-75	1000		7000
	76-80	1000		7000
	81-85	1200		8400
	86-105	1200		8400
	>105	1400		9800

Unter Therapie mit Peginterferon alfa 2a erhält ein Genotyp 1 Patienten eine Dosis 180 µg wöchentlich (Peginterferon alfa 2a, Pegasys) und eine Ribavirin-Dosis von 1.000 mg bei <75 kg bzw. 1.200 mg bei > 75 kg Körpergewicht.

Verwendete Quellen:

1. Essex Pharma: Fachinformation PegIntron®, Mai 2010
2. Essex Pharma: Fachinformation Rebetol®, August 2010
3. MSD: CSR P05216 (SPRINT-2), 2010
4. MSD: CSR P05216 a1 (SPRINT-2), 2010

5. MSD: CSR P05216 a2 (SPRINT-2), 2010
6. MSD: CSR P05216 b (SPRINT-2), 2010
7. MSD: CSR P05101 (RESPOND-2), 2010
8. MSD: Fachinformation Victrelis®, Juli 2011
9. Roche: Fachinformation Copegus®, Oktober 2009
10. Roche: Fachinformation Pegasys®, Juli 2010
11. WidO ATC-Klassifikation 2011

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Stand Lauer Taxe: 01.06.2011

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro * Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1a SGB V, Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und Patientenzuzahlung nach § 61 SGB V
Boceprevir zusätzlich zur Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Victrelis: Packungsgröße: 336 (4 x 84 Hartkapseln), Wirkstärke: 200 mg: AVP: 3986,79 € Günstigstes Ribavirin: Copegus 200mg 168 Stück: 907,95 € Günstigstes Peginterferon alfa bei den 120µg Pens: Kohl, 120µg 12 Stück 3746,47€	Victrelis: Packungsgröße: 336 (4 x 84 Hartkapseln), Wirkstärke: 200 mg: 3462,74 € Günstigstes Ribavirin: Copegus 200mg 168 Stück: 760,42€ Günstigstes Peginterferon alfa bei den 120µg Pens: Kohl, 120µg 12 Stück 3177,66€
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin	Günstigstes Ribavirin: Copegus 200mg 168 Stück: 907,95 € Günstigstes Peginterferon alfa bei den 120µg Pens: Kohl, 120µg 12 Stück 3746,47€ Weitere Darreichungsformen: Siehe Tabelle 3-12	Günstigstes Ribavirin: Copegus 200mg 168 Stück: 760,42€ Günstigstes Peginterferon alfa bei den 120µg Pens: Kohl, 120µg 12 Stück 3177,66€ Weitere Darreichungsformen: Siehe Tabelle 3-12

Begründen Sie die Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen in Tabelle 3-11.

Tabelle 3-12: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Angegeben sind jeweils günstiger und teuerster Anbieter des Medikaments in der jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße. Stand Lauer Taxe 01.06.2011.

	Hersteller	Name Wirkstärke	Stück	AVP	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro * Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1a SGB V, Apothekenrabatt

					nach § 130 Abs. 1 SGB V und Patientenzuzahlung nach § 61 SGB V
Ribavirin	MSD	REBETOL 40mg/ml	100 ml	134,05 €	106,56 €
	EURIM	REBETOL 200 mg	84	508,62 €	434,62 €
	MSD	REBETOL 200 mg	84	532,18 €	455,26 €
	ACAMU	REBETOL 200 mg	168	975,36 €	809,70 €
	HAEMH	REBETOL 200 mg	168	1.054,71 €	912,92 €
	AXICP	Copegus 200 mg	168	907,95 €	762,47 €
	BERAG	Copegus 200 mg	168	1.005,86 €	870,13 €
	Roche	Copegus 200 mg	28	178,39 €	136,31 €
	Roche	Copegus 200 mg	42	262,76 €	205,66 €
	GERKE	Copegus 200 mg	112	613,61 €	526,58 €
	BERAG	Copegus 200 mg	112	669,60 €	575,62 €
	Roche	Copegus 400 mg	14	178,39 €	136,31 €
	KOHL	Copegus 400 mg	56	629,43 €	530,39 €
	CCPHA	Copegus 400 mg	56	667,49 €	562,55 €
Peginterferone					
	Kohl	PegIntron 50µg	4	549,21 €	456,27 €
	MSD	PegIntron 50µg	4	564,10 €	469,32 €
	Kohl	PegIntron 50µg	12	1.626,37 €	1.372,42 €
	MSD	PegIntron 50µg	12	1.642,81 €	1.386,29 €
	Kohl	PegIntron 80µg	4	882,03 €	739,44 €
	MSD	PegIntron 80µg	4	896,93 €	752,49 €
	Kohl	PegIntron 80µg	12	2.544,48 €	2.148,34 €
	MSD	PegIntron 80µg	12	2.570,21 €	2.166,94 €
	AXICP	PegIntron 100µg	4	1.119,47 €	969,64 €
	MSD	PegIntron 100µg	4	1.173,71 €	991,50 €
	Kohl	PegIntron 100µg	12	3.291,67 €	2.790,17 €
	MSD	PegIntron 100µg	12	3.324,94 €	2.812,60 €
	Kohl	PegIntron 120µg	4	1.307,24 €	1.112,56 €
	AXICP	PegIntron 120µg	4	1.274,28 €	1.133,59 €
	Kohl	PegIntron 120µg	12	3.746,47 €	3.179,72 €
	MSD	PegIntron 120µg	12	3.787,88 €	3.203,77 €

	Kohl	PegIntron 150µg	4	1.564,20 €	1.359,10 €
	MSD	PegIntron 150µg	4	1.630,94 €	1.381,22 €
	Kohl	PegIntron 150µg	12	4.551,81 €	3.940,71 €
	MSD	PegIntron 150µg	12	4.696,97 €	3.971,93 €
	KOHL	PEGASYS 135 µg	1	243,74 €	197,38 €
	Roche	PEGASYS 135 µg	1	258,63 €	207,94 €
	EURIM	PEGASYS 135 µg	4	950,56 €	821,70 €
	CCPHA	PEGASYS 135 µg	4	988,51 €	861,73 €
	Kohl	PEGASYS 135 µg	12	2.863,81 €	2.422,45 €
	HAEMH	PEGASYS 135 µg	12	2.871,67 €	2.494,43 €
	Roche	PEGASYS 180 µg	1	299,24 €	242,25 €
	HAEMH	PEGASYS 180 µg	1	280,49 €	234,81 €
	Eurim	PEGASYS 180 µg	4	1144,24 €	961,17 €
	MILI	PEGASYS 180 µg	4	1152,88 €	1087,61 €
	Eurim	PEGASYS 180 µg	12	3359,85 €	2810,46 €
	HAEMH	PEGASYS 180 µg	12	3359,85€	2918,34€

Lauer Taxe Stand 01.06.2011

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-13: 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
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	11,9 (6-16)	11,9 (6-16)
		HCV-RNA, EbM: 32823	5,6 (3-6)	5,6 (3-6)
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	11,9 (6-16)	11,9 (6-16)
		Kreatinin, EbM: 32197	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		TSH: EbM: 32101	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Glucose, EbM: 32025	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Bilirubin EbM: 32059	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Harnsäure, EbM: 32064	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Triglyceride, EbM: 32063	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	13,6 (6-16)	13,6 (6-16)
		HCV-RNA, EbM: 32823	5,2 (3-6)	5,2 (3-6)
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	13,6 (6-16)	13,6 (6-16)
		Kreatinin, EbM: 32197	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		TSH: EbM: 32101	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Glucose, EbM: 32025	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Bilirubin EbM: 32059	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
		Harnsäure, EbM: 32064	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)

		Triglyceride, EbM: 32063	6,9 (4-8)	6,9 (4-8)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	16	16
		HCV-RNA, EbM: 32823	5	5
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	16	16
		Kreatinin, EbM: 32197	8	8
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	8	8
		TSH: EbM: 32101	8	8
		Glucose, EbM: 32025	8	8
		Bilirubin EbM: 32059	8	8
		Harnsäure, EbM: 32064	8	8
		Triglyceride, EbM: 32063	8	8
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	16	16
		HCV-RNA, EbM: 32823	5	5
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	16	16
		Kreatinin, EbM: 32197	8	8
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	8	8
		TSH: EbM: 32101	8	8
		Glucose, EbM: 32025	8	8
		Bilirubin EbM: 32059	8	8
		Harnsäure, EbM: 32064	8	8
		Triglyceride, EbM: 32063	8	8

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft zu erbringenden zusätzlichen GKV-Leistungen zeigt Tabelle 3-16. Für die 3-Fach-Kombinationstherapie ist eine (1) weitere HCV-RNA Bestimmung in Therapiewoche 8 erforderlich; sonst sind die zusätzlichen Aufwendungen identisch, bei Frührespondern sogar geringer.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
erweitertes Blutbild, EbM: 32122	1,10 €
HCV-RNA, EbM: 32823	89,50 €
SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	0,50 €
Kreatinin, EbM: 32197	10,00 €
Elektrolyte, EbM: 32081ff	1,25 €
TSH: EbM: 32101	3,00 €
Glucose, EbM: 32025	1,60 €
Bilirubin EbM: 32059	0,40 €
Harnsäure, EbM: 32064	0,25 €
Triglyceride, EbM: 32063	0,25 €

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

Zur Ermittlung der zusätzlich nötigen Überwachungsmaßnahmen der antiviralen Therapie sind folgende Fachinformationen analysiert worden:

1. EbM Katalog 201:1 <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>
2. Essex Pharma: Fachinformation PegIntron®, Mai 2010
3. Essex Pharma: Fachinformation Rebetol®, August 2010
4. MSD: Fachinformation Victrelis®, Juli 2011
5. Roche: Fachinformation Copegus®, Oktober 2009
6. Roche: Fachinformation Pegasys®, Juli 2010

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	13,09 €	24.871,00 €
		HCV-RNA, EbM: 32823	501,20 €	952.280,00 €
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	5,95 €	11.305,00 €
		Kreatinin, EbM: 32197	69,00 €	131.100,00 €
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	8,63 €	16.387,50 €
		TSH: EbM: 32101	20,70 €	39.330,00 €
		Glucose, EbM: 32025	11,04 €	20.976,00 €
		Bilirubin EbM: 32059	2,76 €	5.244,00 €
		Harnsäure, EbM: 32064	1,73 €	3.277,50 €
		Triglyceride, EbM: 32063	1,73 €	3.277,50 €
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	14,96 €	127.160,00 €
		HCV-RNA, EbM: 32823	465,40 €	3.955.900,00 €
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	6,80 €	57.800,00 €
		Kreatinin, EbM: 32197	69,00 €	586.500,00 €

	Rückfall erlitten haben	Elektrolyte, EbM: 32081-32084	8,63 €	73.312,50 €
		TSH: EbM: 32101	20,70 €	175.950,00 €
		Glucose, EbM: 32025	11,04 €	93.840,00 €
		Bilirubin EbM: 32059	2,76 €	23.460,00 €
		Harnsäure, EbM: 32064	1,73 €	14.662,50 €
		Triglyceride, EbM: 32063	1,73 €	14.662,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	17,60 €	33.440,00 €
		HCV-RNA, EbM: 32823	447,50 €	850.250,00 €
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	8,00 €	15.200,00 €
		Kreatinin, EbM: 32197	80,00 €	152.000,00 €
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	10,00 €	19.000,00 €
		TSH: EbM: 32101	24,00 €	45.600,00 €
		Glucose, EbM: 32025	12,80 €	24.320,00 €
		Bilirubin EbM: 32059	3,20 €	6.080,00 €
		Harnsäure, EbM: 32064	2,00 €	.800,00 €
		Triglyceride, EbM: 32063	2,00 €	3.800,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	erweitertes Blutbild, EbM: 32122	17,60 €	183.040,00 €
		HCV-RNA, EbM: 32823	447,50 €	4.654.000,00 €
		SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	8,00 €	83.200,00 €
		Kreatinin, EbM: 32197	80,00 €	832.000,00 €
		Elektrolyte, EbM: 32081-32084	10,00 €	104.000,00 €
		TSH: EbM: 32101	24,00 €	249.600,00 €
		Glucose, EbM: 32025	12,80 €	133.120,00 €

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

		Bilirubin EbM: 32059	3,20 €	33.280,00 €
		Harnsäure, EbM: 32064	2,00 €	20.800,00 €
		Triglyceride, EbM: 32063	2,00 €	20.800,00 €

Tabelle 3-16: Vergleich der zusätzlichen GKV-Leistungen bezogen auf einen Patienten.

Therapieregime		PR 48	RGT- 2-24	RGT- 4-32- 12	BOC/ PR48	PR 48	RGT-2- 24	RGT-4- 32-12	BOC/ PR48
GKV-Leistung	Kosten	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Kosten gesamt	Kosten gesamt	Kosten gesamt	Kosten gesamt
erweitertes Blutbild, EbM: 32122	1,10 €	16	11	16	16	17,60 €	12,10 €	17,60 €	17,60 €
HCV-RNA, EbM: 32823	89,50 €	5	6	6	6	447,50 €	537,00 €	537,00 €	537,00 €
SGOT, SGPT, EbM: 32069 und 32070	0,50 €	16	11	16	16	8,00 €	5,50 €	8,00 €	8,00 €
Kreatinin, EbM: 32197	10,00 €	8	7	8	8	80,00 €	70,00 €	80,00 €	80,00 €
Elektrolyte, EbM: 32081-32084	1,25 €	8	7	8	8	10,00 €	8,75 €	10,00 €	10,00 €
TSH:EbM: 32101	3,00 €	8	7	8	8	24,00 €	21,00 €	24,00 €	24,00 €
Glucose, EbM: 32025	1,60 €	8	7	8	8	12,80 €	11,20 €	12,80 €	12,80 €
Bilirubin EbM: 32059	0,40 €	8	7	8	8	3,20 €	2,80 €	3,20 €	3,20 €
Harnsäure, EbM: 32064	0,25 €	8	7	8	8	2,00 €	1,75 €	2,00 €	2,00 €
Triglyceride, EbM: 32063	0,25 €	8	7	8	8	2,00 €	1,75 €	2,00 €	2,00 €

Summe
GKV 607,10 € 671,85 € 696,60 € 696,60 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen

nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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^a
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	35.942 €	68.289.971€ für 1.900 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind
Boceprevir zusätzlich zur Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	46.629 €	396.353.215 € für 8.500 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind	20.921 €	39.751.686€ für 1.900 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht vorbehandelt sind
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kombination aus Peginterferon und Ribavirin	Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben	20.921 €	177.836.490€ für 8.500 Patienten mit chronischer Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, die nicht auf eine vorangegangene Therapie angesprochen bzw. einen Rückfall erlitten haben

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle , sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung der Patienten erfolgt zu 98% im ambulanten Bereich, davon zu 63% in niedergelassenen Praxen und zu 37% in Krankenhaus-Ambulanzen (IMS combined market).

Die Versorgungsanteile mit Boceprevir werden in Tabelle 3-18 prognostiziert. Hierbei gehen neben den in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Populationsgrößen folgende Überlegungen ein:

- Therapieerfahrene Patienten, bei denen aufgrund der längeren Erkrankungsdauer die Schädigung der Leber bereits weiter fortgeschritten, haben einen besonders dringenden Bedarf an verbesserten Therapien. Diese Patienten haben mit der Standardtherapie nur minimale Heilungschancen. Entsprechend wird der größere Teil der Behandlungen mit Boceprevir in den kommenden Jahren auf dieses Patientenkollektiv entfallen.
- Aufgrund der deutlich höheren Heilungsraten von Boceprevir im Vergleich zur Standardtherapie, sowie der abnehmenden Zahl an Neuinfektionen, werden sich die Patientenzahlen in den kommenden Jahren rückläufig entwickeln.
- Neben Boceprevir wird 2011 die Zulassung eines weiteren Proteaseinhibitors erwartet. Es wurde von einer paritätischen Marktverteilung ausgegangen,

Die Therapieabbruchraten unter Standardtherapie bzw. im kurzen und langen 3-Fach-Kombinationstherapiearm waren 56%, 38% und 41% (in der Studie SPRINT-2) bzw. 71 %, 35% und 35% (in der Studie RESPOND-2).

Tabelle 3-18: Erwartete Versorgungsanteile von Boceprevir in den ersten Jahren nach Markteintritt.

	2011	2012	2013	2014	2015
Anzahl geeigneter therapienaiver Patienten	1.900	1.700	1.500	1.300	1.200
Erwarteter Versorgungsanteil von Boceprevir bei therapienaiven Patienten	2%	5%	10%	15%	20%
Anzahl geeigneter therapieerfahrener Patienten	8.500	8.500	6.800	4.800	2.400
Erwarteter Versorgungsanteil von Boceprevir bei therapieerfahrenen Patienten	3%	7%	16%	25%	45%

Die Tabelle zeigt, dass die im Dossier im Modul 1, Kapitel 1.7 und im Modul 3, Kapitel 3.3.5 geforderten Angaben zu Jahrestherapiekosten der GKV von unrealistischen Annahmen ausgehen. Insbesondere die in Tabelle 3-17 ausgewiesenen Angaben der Jahrestherapiekosten in der GKV sind daher überzeichnet und werden in dieser Höhe nicht entstehen.

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.

Der Pool therapieerfahrener Patienten wird aufgrund verbesserter Heilungsraten unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren abnehmen. Die Anzahl neu diagnostizierter HCV-Patienten wird jährlich um 10% abnehmen. Zunehmend werden auch zirrhotische Patienten und Nullresponder von der Therapie mit Boceprevir profitieren. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der verlängerten Behandlungsdauer bei diesen Patienten.

Der Anteil therapienaiver Patienten wird in Zukunft den Hauptanteil der zu therapierenden Patienten darstellen. Schon in den klinischen Studien konnte gezeigt werden dass 54% der therapienaiven Patienten zu den "Frührespondern" zählen, die nur noch eine verkürzte Therapie von Boceprevir benötigen. Dadurch wird die Behandlungsdauer sowohl mit Boceprevir als auch mit Peginterferon und Ribavirin kürzer. In Folge dessen werden weniger GKV-Laborleistungen benötigt, Folgeerkrankungen, die auf eine Progression der Lebererkrankung zurückzuführen sind, treten weniger häufig auf und somit erfolgt eine Entlastung des Systems.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wichtigste Quellen stellten die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels sowie die der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Kosten wurden mittels Lauertaxe bzw. EbM-Katalog 2011 ermittelt. Die Angaben zur DDD ergeben sich der WidO-ATC-Klassifikation. Angaben zu den zu erwartenden Patientenzahlen wurden mittels eines selbst entwickelten Patientenmodells quantifiziert. Hierzu wurden die in Abschnitt 3.2 beschriebenen Quellen verwendet.

Die Versorgungsanteile wurden nach internen Umsatzerwartungen von Boceprevir ermittelt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. EbM Katalog 2011 <http://www.kbv.de/ebm2011/EBMGesamt.htm>
2. Essex Pharma: Fachinformation PegIntron®, Mai 2010
3. Essex Pharma: Fachinformation Rebetol®, August 2010
4. Lauertaxe (Lauer- Fischer GmbH), <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx>
5. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009 Aug 6;361(6):580-93. Epub 2009 Jul 22. Erratum in: *N Engl J Med.* 2009 Sep 3;361(10):1027.
6. MSD: CSR P05216 (SPRINT-2), 2010
7. MSD: CSR P05216 a1 (SPRINT-2), 2010
8. MSD: CSR P05216 a2 (SPRINT-2), 2010
9. MSD: CSR P05216 b (SPRINT-2), 2010
10. MSD: CSR P05101 (RESPOND-2), 2010
11. MSD: Fachinformation Victrelis®, Juli 2011
12. Roche: Fachinformation Copegus®, Oktober 2009
13. Roche: Fachinformation Pegasys®, Juli 2010
14. Wido: Amtlicher ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2011. Wido http://www.wido.de/amtl_atc-code.html

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

Zum Zeitpunkt der Markteinführung wird allen Ärzte, die Boceprevir voraussichtlich verordnen werden, Informationsmaterial mit wichtigen Hinweisen zur sicheren Anwendung (Physician Educational Material) sowie die Fach- und Gebrauchsinformation von Boceprevir bereitgestellt.

Dosierung

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

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

Vergessene Einnahme

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in weniger als 2 Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis wegzulassen.

Falls ein Patient eine Dosis vergisst und die Anwendung der nächsten Dosis in 2 oder mehr Stunden vorgesehen ist, ist die vergessene Dosis zusammen mit Nahrung einzunehmen und das übliche Dosierungsschema fortzuführen.

Dosisreduzierung

Eine Dosisreduzierung von Victrelis wird nicht empfohlen.

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Victrelis-Dosierung erforderlich. Victrelis wurde bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht bekannt. Es liegen hierzu keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur Entnahme der Hartkapseln ist die Folie des Blisters abzuziehen, da das Durchdrücken der Kapsel durch die Verpackung zum Bruch der Kapsel führen kann.

Victrelis ist oral zusammen mit Nahrung (eine Mahlzeit oder ein leichter Imbiss) einzunehmen.

Victrelis in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile Patienten mit Autoimmunhepatitis, gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A4/5 abhängt und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, beispielsweise bei oraler Anwendung von Midazolam und Triazolam, Bepidil, Pimozid, Lumefantrin, Halofantrin, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und Ergotaminderivaten (Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin) sowie Schwangerschaft

Anämie

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

Angaben zur Dosisreduktion und/oder zur Unterbrechung oder dem Absetzen von Ribavirin in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Ribavirin beachten.

Neutropenie

Das Hinzufügen von Victrelis zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin führte zu einem erhöhten Auftreten von Neutropenien des Grades 3-4 im Vergleich zu Peginterferon alfa-2b und Ribavirin allein.

Die Häufigkeit von schweren oder lebensbedrohlichen Infektionen ist in den Victrelis-haltigen Studienarmen tendenziell höher als im Kontrollarm. Die Anzahl der neutrophilen

Granulozyten ist daher vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Eine umgehende Beurteilung und Behandlung von Infektionen wird empfohlen.

Kombinierte Anwendung mit Peginterferon alfa-2a im Vergleich zu alfa-2b:

Im Vergleich zur Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin war die Kombination von Victrelis mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit höheren Raten an Neutropenie (einschließlich Neutropenie des Grades 4) und höheren Infektionsraten verbunden.

Angaben in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ (Fachinformation) von Peginterferon alfa beachten.

Drospirenon-haltige Arzneimittel

Bei Patientinnen, die Drospirenon-haltige Arzneimittel anwenden und bei denen Störungen vorliegen, die diese für eine Hyperkaliämie prädisponieren, oder bei Patienten, die kaliumsparende Diuretika anwenden, ist Vorsicht geboten. Die Anwendung anderer Kontrazeptiva ist zu erwägen.

Monotherapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor

Basierend auf Ergebnissen aus klinischen Studien darf Victrelis nicht allein angewendet werden, da bei Anwendung ohne eine Anti-HCV-Kombinationstherapie eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine verstärkte Resistenzentwicklung besteht.

Es ist unbekannt, welche Auswirkungen die Therapie mit Victrelis auf die Wirkung anschließend verabreichter HCV-Proteaseinhibitoren oder auf eine erneute Behandlung mit Victrelis hat.

Anwendung bei Patienten mit HIV-Co-Infektion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden. Derzeit wird eine entsprechende klinische Studie durchgeführt

Anwendung bei Patienten mit HBV-Co-Infektion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei mit Hepatitis B (HBV) und HCV co-infizierten Patienten nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten mit einem Organtransplantat

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in der Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Empfängern von Leber- oder anderen Organtransplantaten nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten mit anderen HCV-Genotypen als Genotyp 1

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei anderen Genotypen als Genotyp 1 wurden nicht nachgewiesen.

Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit einem HCV-Proteaseinhibitor nicht angesprochen haben

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Victrelis allein oder in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin in der Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 sind bei Patienten, die in der Vorgeschichte auf eine Therapie mit Victrelis oder anderen HCV-Proteaseinhibitoren nicht angesprochen haben, nicht untersucht worden.

Starke CYP3A4-Induktoren

Die zeitgleiche Anwendung von Victrelis mit starken CYP3A4-Induktoren (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) wird nicht empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit seltenen erblichen Störungen

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

Proarrhythmische Wirkungen

Die verfügbaren Daten raten zur Vorsicht bei Patienten mit dem Risiko für eine QT-Verlängerung (erblich bedingtes langes QT Syndrom, Hypokaliämie).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Mitgliedstaaten müssen sicherstellen, dass alle unten genannten Voraussetzungen im Bezug auf die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels erfüllt sind.

Vor dem Zeitpunkt der Markteinführung muss sich in jedem Mitgliedstaat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der nationalen Zulassungsbehörde über das Format und den Inhalt des Fortbildungspaketes für die Angehörigen der Gesundheitsberufe einigen und auf nationaler Ebene solche Programme in Kraft setzen, die gewährleisten, dass allen Ärzten vor dem Verschreiben des Arzneimittels ein Informationspaket für die Angehörigen der Gesundheitsberufe zugeht, das Folgendes enthält:

- die Fortbildungsmaterialien
- die (vollständige) Fachinformation
- die Gebrauchsinformation

Die Fortbildungsmaterialien müssen folgende wesentlichen Elemente beinhalten:

Ausführliche Angaben zu dem mit der Anwendung von Victrelis assoziierten Risiko für das Auftreten hämatologischer Erkrankungen (insbesondere einer Anämie), bestehend aus einer faktischen Beschreibung der hämatologischen Erkrankungen in Hinblick auf deren Häufigkeit und der Zeitdauer bis zu ihrem Auftreten sowie in Hinblick auf die damit verbundenen klinischen Symptome (EMA, Assessment Report VICTRELIS).

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 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.

Zusammenfassung des Risikomanagementplans für Boceprevir

Das vorliegende Dokument stellt den Risiko Management Plan (RMP) für Boceprevir dar. Die wichtigsten identifizierten Risiken, die möglichen Risiken sowie fehlende Sicherheitsdaten für Boceprevir werden in Kombination mit geplanten Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit dargestellt.

Boceprevir ist ein potenter, oral einzunehmender, neuer Serin-Protease-Inhibitor, der speziell entwickelt wurde, die Replikation des Hepatitis C-Virus (HCV) zu inhibieren. Boceprevir ist für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (HCV)-Infektion vom Genotyp 1, in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit kompensierter Lebererkrankung zugelassen, die bisher unbehandelt sind oder die eine vorherige Therapie nicht erfolgreich beendet haben. Boceprevir darf nicht einzeln angewendet werden, da dadurch die Bildung von Resistenzen begünstigt wird.

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Boceprevir wurden 3597 Personen in 30 klinischen Studien mit Boceprevir in unterschiedlichen Dosen exponiert. Insgesamt wurden 22 Phase I Studien, drei Phase II Studien und fünf Phase III Studien durchgeführt, deren Daten in die Bewertung von Boceprevir eingeflossen sind. Zurzeit wird eine fortlaufende Studie durchgeführt, in der Personen, die in den klinischen Studien Boceprevir erhalten haben, nachbeobachtet werden. Es handelt sich um eine reine Nachbeobachtungsstudie, in der keine Medikation verabreicht wird, deren Sicherheitsdaten ebenfalls in die Bewertung von Boceprevir eingeflossen sind (Safety database cut-off dates) und werden. (Abschnitt 1.2, Integrated Summary of Safety [ISS]).

Auf der Basis der drei beendeten Schlüsselstudien (P03523, P05101 und P05216) sowie einer abgeschlossenen Phase II Studie (P03659) wurden folgende Risiken und fehlenden Informationen zur Gabe von Boceprevir beim Menschen identifiziert:

Wichtige identifizierte Risiken:

Anämie

Neutropenie

Thrombozytopenie

Arzneimittel-Wechselwirkungen (CYP3A4/5)

Wichtige mögliche Risiken:

Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten

Einfluss der Dysgeusie auf die Lebensqualität oder den Therapieabbruch

Dosierungsfehler

QT Strecken Verlängerung

Schilddrüsenneoplasma (Schilddrüsenknoten)

Wichtige fehlende Informationen:

Mögliche Wirkstoffexposition während der Schwangerschaft

Wirkstoffexposition während der Stillphase

HIV/HCV Ko-Infektion

HBV/HCV Ko-Infektion

HCV Genotyp 2/3/4

Patienten mit vorheriger nicht erfolgreicher Tripletherapie

Wirkstoffexposition bei Patienten mit schwerer Zirrhose (Child-Pugh > 6, Class B & C)

Wirkstoffexposition bei Organtransplantierten Patienten

Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Populationen

Wirkstoffexposition bei älteren Patienten

Hämoglobin < 13 g/dL (männlich), < 12 g/dL (weiblich)

Wirkstoffexposition bei Patienten mit psychischer Erkrankung

Langzeittherapie

Eine Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen, um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren, wird in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 3-19: Risk Management Plan: Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren.

Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren

Arzneimittelsicherheit	Geplante Maßnahme
Wichtige identifizierte Risiken	
1) Anämie	1) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Zusätzlich zur Routine durchzuführende Arzneimittelsicherheits Aktivitäten Ein Anämie Fragebogen soll verwendet werden, um Daten für Postmarketing Berichte zu generieren c. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05411). d. Mechanistische Studie zur Amänie e. Postmarketing Studie zum Arzneimitteleinsatz unter Alltagsbedingungen
2) Neutropenie	2) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05411). c. Postmarketing Studie zum Arzneimitteleinsatz unter Alltagsbedingungen
3) Thrombozytopenie	3) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05411). c. Postmarketing Studie zum Arzneimitteleinsatz unter Alltagsbedingungen
4) Arzneimittel Wechselwirkungen(CYP3A4/5)	4) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05411). c. Geplante Studien: P08371, P08123, P08124, P08335, P08384, P08431 Prüfarzt initiierte Studien zu Omeprazol und Etravirin Evaluation der Stärke der Inhibition von AKR 1C2 durch Boceprevir
Wichtige potenzielle Risiken	
1) Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten	1) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P05063, P06086, P05514 und P05411).
2) Einfluss der Dysgeusie auf die Lebensqualität oder Behandlungsabbrüche	2) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P05063, P06086, P05514 und P05411).
3) Dosierungsfehler	3) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
4) QT Strecken Verlängerung	4) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
5) Schilddrüsenneoplasma (Schilddrüsenknoten)	5) a. Routine Arzneimittelsicherheit.

Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren

Arzneimittelsicherheit	Geplante Maßnahme
Wichtige fehlende Information	
1) Wirkstoffexposition während der Schwangerschaft	1) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Teilnahme am Ribavirin Schwangerschaftsregister.
2) Wirkstoffexposition während der Stillphase	2) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
3) HIV/HCV Ko-Infektion	3) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studie P05411. c. Zusätzliche Untersuchungen: MAH hat sich verpflichtet mit der "AIDS Clinical Trial Group" (ACTG) die Möglichkeit zur Durchführung von HIV/HCV Ko-Infektionsstudien zu diskutieren MAH arbeitet mit ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le SIDA) zusammen, die eine Studie mit HIV/HCV Ko-Infizierten bereits durchführt.
4) HBV/HCV Ko-Infektion	4) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
5) HCV Genotypen 2/3/4	5) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Für HCV Genotypen 2/3 werden Daten aus der klinischen Studie P03648 vorliegen. c. Pilot Studien im Rahmen des Merck Studienprogramms werden durchgeführt
6) Patienten mit vorhergehender nicht erfolgreicher Tripletherapie aus Boceprevir in Kombination mit PegIFN/RBV	6) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
7) Wirkstoffexposition von Patienten mit schwerer Zirrhose (Child-Pugh > 6, Class B&C)	7) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
8) Wirkstoffexposition von Organtransplantierten Patienten	8) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Zusätzliche Untersuchungen: - National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDKD), National Institute of Health, Arbeitsgruppe für Lebertransplantation wird mit Merck bei einer Prä-Transplantationsstudie zusammenarbeiten, das Protokoll wird zurzeit entwickelt. ANRS wird mit Merck bei einer Prä-Transplantationsstudie zusammenarbeiten, das Protokoll wird zurzeit entwickelt.
9) Wirkstoffexposition bei pädiatrischen Populationen	9) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Die pädiatrische Studie, P07614, wurde auf September 2011 verschoben. Die pädiatrische Studie P08034 ist für Anfang 2012 geplant, gefolgt

Zusammenfassung der geplanten Arzneimittelsicherheitsmaßnahmen um wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und wichtige fehlende Information zu adressieren

Arzneimittelsicherheit	Geplante Maßnahme
	von einer Dosisfindungsstudie auf Basis der Studie P07614, die Anfang 2012 geplant ist.
10) Wirkstoffexposition bei älteren Patienten	10) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05063).
11) Wirkstoffexposition bei Patienten mit Hämoglobin-Werten von < 13 g/dL (männlich), < 12 g/dL (weiblich)	11) a. Routine Arzneimittelsicherheit. b. Fortlaufende klinische Studien (P06086, P05514 und P05063).
12) Wirkstoffexposition bei Patienten mit psychischen Erkrankungen	12) a. Routine Arzneimittelsicherheit.
13) Langzeittherapie	13) a. Routine Arzneimittelsicherheit.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Keine weiteren Anforderungen.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.4 angegebenen Informationen diente der von der European Medicines Agency EMA an den Hersteller übermittelte Assessment Report, sowie der mit der EMA abgestimmte Risk Management Plan und das SmPC für Boceprevir.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. EMA: Risk Management Plan Boceprevir, 2011
2. EMA: Assessment Report Victrelis[®], 2011
3. MSD: Fachinformation Victrelis[®], Juli 2011