



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln**  
**mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Simeprevir**

**Vom 20. November 2014**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Dezember 2014 (BAZ AT 26.01.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Simeprevir wie folgt ergänzt:

### **Simeprevir**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Simeprevir (Olysio<sup>®</sup>) ist bei erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Für die Hepatitis-C-Virus (HCV)-genotypspezifische Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Therapienaive Patienten ohne Zirrhose

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

– Therapienaive Patienten mit Zirrhose

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b) Therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

c) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin) oder Triple-Therapie (Kombination aus einem Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir):

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.



d) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

e) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

f) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

g) Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (24 Wochen) versus Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen); (Studien: PILLAR; Quest-1; Quest-2) Endpunkte: Mortalität, Morbidität (SVR), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen<sup>1</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV  RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %) <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität</b>					
PILLAR	77	0	77	0	aufgrund der geringen Ereigniszahl keine Angabe von Effektschätzern
QUEST-1	264	0	130	0	
QUEST-2	257	2 (0,8)	134	0	
<b>Morbidität</b>					
<b>SVR 24 (sustained virological response 24 Wochen nach Therapieende)</b>					
PILLAR	77	62 (80,5)	77	50 (64,9)	1,24 [1,02; 1,51] <sup>b</sup> ; p = 0,033 <sup>b</sup> ARR = 15,6

<sup>1</sup> IQWiG Dossierbewertung A14-18; Version 1.0, Stand: 28. August 2014 (Tabellen 12, 14, 18)



Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %) <sup>a</sup>
QUEST-1	264	210 (79,5)	130	64 (49,2)	1,62 [1,34; 1,94] <sup>b</sup> ; p < 0,001 <sup>b</sup> ARR = 30,3
QUEST-2	257	207 (80,5)	134	67 (50,0)	1,61 [1,35; 1,93] <sup>b</sup> ; p < 0,001 <sup>b</sup> ARR = 30,5
Sensitivitätsanalyse zu SVR 24 <sup>d</sup>					1,19 [1,09; 1,31] <sup>c</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup>
Subgruppenanalysen					
IL28B-Genotyp (CC vs. CT/TT) (Beleg für eine Effektmodifikation)					
IL28B-Genotyp (CC): Gesamt	174 <sup>a</sup>	163 <sup>a</sup> (93,7) <sup>a</sup>	91 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup> (82,4) <sup>a</sup>	1,1 [0,95; 1,26] <sup>c</sup> ; p = 0,195 <sup>c</sup>
IL28B-Genotyp (CT/TT): Gesamt	402 <sup>a</sup>	294 <sup>a</sup> (73,1) <sup>a</sup>	219 <sup>a</sup>	85 <sup>a</sup> (38,8) <sup>a</sup>	1,87 [1,56; 2,23] <sup>c</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup>
Q80K Polymorphismus (Hinweis auf eine Effektmodifikation)					
PILLAR <sub>Q80K</sub> P.-NEIN	71	57 (80,3)	69	45 (65,2)	1,23 [1,00; 1,51] <sup>b</sup>
QUEST-1 <sub>Q80K</sub> P.-NEIN	201	176 (87,6)	99	47 (47,5)	1,84 [1,49; 2,28] <sup>b</sup>
QUEST-2 <sub>Q80K</sub> P.-NEIN	229	187 (81,7)	116	57 (49,1)	1,66 [1,37; 2,02] <sup>b</sup>
Q80K Polymorphismus – JA: Gesamt	93 <sup>a</sup>	55 <sup>a</sup> (59,1) <sup>a</sup>	51 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup> (52,9) <sup>a</sup>	1,16 [0,85; 1,57] <sup>c</sup> ; p = 0,351 <sup>c</sup>
SVR W72 (sustained virological response in der Woche 72)					
PILLAR	77	60 (78,7)	77	50 (64,9)	1,20 [0,98; 1,47] <sup>b</sup>
QUEST-1	264	207 (78,4)	130	64 (49,2)	1,59 [1,32; 1,92] <sup>b</sup> ; ARR = 29,2
QUEST-2	257	202 (78,6)	134	67 (50,0)	1,57 [1,31; 1,88] <sup>b</sup> ; ARR = 28,6
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine verwertbaren Daten vorhanden					
Nebenwirkungen (72 Wochen)					
SUE (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)					
PILLAR	77	6 (7,8)	77	11 (14,3)	0,55 [0,21; 1,40] <sup>b</sup>
QUEST-1	264	19 (7,2)	130	14 (10,8)	0,67 [0,35; 1,29] <sup>b</sup>
QUEST-2	257	22 (8,6)	134	15 (11,2)	0,76 [0,41; 1,42] <sup>b</sup>
Gesamt					0,68 [0,45; 1,02] <sup>c</sup> ; p = 0,065 <sup>c</sup>
Subgruppenanalysen					
Metavir-Score (Hinweis auf eine Effektmodifikation)					
Metavir-Score F0-F2: Gesamt					0,80 [0,47; 1,35] <sup>c</sup> ; p = 0,404 <sup>c</sup>
Metavir-Score F3-F4: Gesamt					0,44 [0,22; 0,88] <sup>c</sup> ; p = 0,020 <sup>c</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %) <sup>a</sup>
<b>Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse<sup>e</sup></b>					
PILLAR	77	8 (10,4)	77	10 (13,0)	0,80 [0,33; 1,93] <sup>b</sup>
QUEST-1	264	7 (2,7)	130	3 (2,3)	1,15 [0,30; 4,37] <sup>b</sup>
QUEST-2	257	2 (0,8)	134	0 (0)	2,62 [0,13; 54,1] <sup>b</sup>
Gesamt					0,95 [0,46; 1,93] <sup>c</sup> ; p = 0,879 <sup>c</sup>
<b>Pruritus</b>					
PILLAR	77	Keine Angabe	77	Keine Angabe	
QUEST-1	264	69 (26,1)	130	20 (15,4)	1,70 [1,08; 2,67] <sup>b</sup> ; ARR = - 10,7
QUEST-2	257	66 (25,7)	134	34 (25,4)	1,01 [0,71; 1,45] <sup>b</sup>
<b>Hautausschlag</b>					
PILLAR	77	Keine Angabe	77	Keine Angabe	
QUEST-1	264	63 (23,9)	130	30 (23,1)	1,03 [0,71; 1,51] <sup>b</sup>
QUEST-2	257	47 (18,3)	134	15 (11,2)	1,63 [0,95; 2,81] <sup>b</sup>

<sup>a</sup> eigene Berechnung

<sup>b</sup> Berechnung des IQWiG, asymptotisch

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse

<sup>d</sup> Berechnung des IQWiG: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie nicht abgebrochen haben. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach (Ansatz W3 in [Higgins JP et al.; 2008]) angepasst. Unter der noch konservativeren Annahme, dass alle Abbrecher der Dualtherapie den Endpunkt erreicht hätten, resultiert RR = 1,10 [1,03; 1,18].

<sup>e</sup> Patienten, die alle Behandlungen abgebrochen haben

Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (24 Wochen) versus Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen); (Studien: PILLAR; Quest-1; Quest-2) Endpunkte: Morbidität (Depression, Fatigue, Gesundheitszustand)<sup>2</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>Morbidität (Woche 0 bis 72)</b>							
<b>Depression über CES-D<sup>d</sup> (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)</b>							
PILLAR	nicht erhoben						
QUEST-1	260	15,2 (0,5)	0,3 (0,5)	130	15,5 (0,6)	0,1 (0,7)	-44,11 [-118,6; 30,4]; p = 0,246
QUEST-2	256	15,2 (0,5)	-1,0 (0,5)	133	14,4 (0,7)	0,8 (0,9)	-68,1 [-142,9; 6,6]; p = 0,074
Gesamt							-56,1 [-108,8; -3,3]; p = 0,04 Hedges' g: -0,16 [-0,31; -0,01]

<sup>2</sup> IQWiG Dossierbewertung A14-18; Version 1.0, Stand: 28. August 2014 (Tabellen 13, 15, 17)



Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Fatigue über FSS <sup>e</sup> (Fatigue Severity Scale)							
PILLAR <sup>k</sup>	47	2,9 (0,2)	-0,5 (0,2)	50	3,2 (0,2)	-0,4 <sup>f</sup> (0,2)	-38,2 [-61,4; -15,0]; p = 0,001 <sup>g</sup> Hedges' g: -0,65 [-1,06; -0,24] <sup>g</sup>
QUEST-1	260	3,5 (0,1)	-0,5 (0,1)	130	3,3 (0,1)	-0,2 (0,1)	-23,8 [-38,0; -9,6]; p < 0,001 Hedges' g: -0,35 [-0,56; -0,14]
QUEST-2	256	3,1 (0,1)	-0,6 (0,1)	133	3,1 (0,1)	-0,3 (0,2)	-18,8 [-33,5; -4,2]; p = 0,012 Hedges' g: -0,27 [-0,48; -0,06]
Gesamt							-24,1 [-33,4; -14,8]; p < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,53; -0,19]

### Subgruppenanalysen

#### Q80K Polymorphismus (Hinweis auf eine Effektmodifikation)

Q80K Polymorphismus – JA: Gesamt	-6,8 [-31,5; 17,9]; p = 0,59
Q80K Polymorphismus – NEIN: Gesamt	-26,8 [-37,0; -16,6]; p < 0,001 Hedges' g: -0,40 [-0,55; -0,25]

#### Metavir-Score (Hinweis auf eine Effektmodifikation)

Metavir-Score F0-F2: Gesamt	-33,8 [-44,7; -23,0]; p < 0,001 Hedges' g: -0,50 [-0,66; -0,34] <sup>j</sup>
Metavir-Score F3: PILLAR	-58,0 [-127,9; 12,0]
Metavir-Score F3: QUEST-1	8,9 [-26,4; 44,2]
Metavir-Score F3: QUEST-2	29,5 [-10,7; 69,7]
Metavir-Score F4: Gesamt	-7,74 [-39,2; 23,8] <sup>j</sup> ; p = 0,630 <sup>j</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie Subgruppe	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Gesundheitszustand über EQ-5D VAS <sup>h</sup> (EuroQol 5-Dimension Questionnaire; Visuelle Analogskala)							
PILLAR	77	84,4 (1,6)	1,3 (1,6) <sup>i</sup>	76	83,5 (1,4)	-1,3 (1,6) <sup>i</sup>	Keine Angabe
QUEST-1	257	81,6 (1,0)	3,8 (1,0)	130	78,2 (1,4)	4,1 (1,6)	223,2 [75,1; 371,3]; p = 0,003 Hedges' g: 0,32 [0,11; 0,53]
QUEST-2	252	82,8 (1,0)	3,9 (1,0)	131	83,6 (1,2)	-0,3 (1,9)	205,2 [52,5; 357,9]; p = 0,008 Hedges' g: 0,28 [0,07; 0,50]
Gesamt							214,5 [108,2; 320,8]; p < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,14; 0,41]

### Subgruppenanalysen

#### Q80K Polymorphismus (Beleg für eine Effektmofifikation)

Q80K Polymorphismus-JA: Gesamt <sub>(QUEST-1; QUEST-2)</sub>	-117,7 [-397,6; 162,1]; p = 0,41
Q80K Polymorphismus-NEIN: Gesamt <sub>(QUEST-1; QUEST-2)</sub>	273,2 [157,5; 388,9]; p < 0,001 Hedges' g: 0,39 [0,22; 0,56] <sup>j</sup>

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang (ggf. Änderungen am Studienende) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>b</sup> Angaben für Patienten mit vorhandenen Werten in der Woche 72.

<sup>c</sup> Falls nicht anders angegeben, stückweise gemischtes lineares Modell ohne Ersetzung fehlender Werte.

<sup>d</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>e</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>f</sup> Inkonsistente Angaben im Dossier.

<sup>g</sup> Aus MMRM Analyse.

<sup>h</sup> Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht.

<sup>i</sup> Änderungen aus LOCF-Analyse.

<sup>j</sup> Berechnung des IQWiG aus Meta-Analyse.

<sup>k</sup> Der Endpunkt Fatigue über FSS wurde nur für eine Teilpopulation (ca. 63 % der Patienten) erhoben (vergl. Tab 11 IQWiG Dossierbewertung A14-18; Version 1.0, Stand: 28. August 2014).

#### b) Therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin



Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (24 Wochen) versus Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen);

(Studie: PROMISE) Endpunkte: Mortalität, Morbidität (SVR), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen<sup>3</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	SIM + PEG + RBV		PLC + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %) <sup>h</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	260	1 (0,4)	133	1 (0,8)	0,49 [0,03; 9,11] <sup>a</sup> ; p = 0,698 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
SVR 24 <sup>b</sup>	260	201 (77,3)	133	45 (33,8)	2,28 [1,79; 2,92] <sup>d</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup> ARR = 43,5
Sensitivitätsanalyse zu SVR 24					1,82 [1,45; 2,30] <sup>e</sup>
SVR W72	260	199 (76,5)	133	45 (33,8)	2,26 [1,77; 2,90] <sup>d</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup> ARR = 42,7
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Keine verwertbaren Daten vorhanden					
<b>Nebenwirkungen (72 Wochen)<sup>f</sup></b>					
SUE	260	23 (8,8)	133	14 (10,5)	0,84 [0,45; 1,58] <sup>d</sup> ; p = 0,608 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UE	260	1 (0,4)	133	0 (0)	1,54 [0,06; 37,6] <sup>d</sup> ; p = 0,487 <sup>c</sup>
Ermüdung	260	89 (34,2)	133	59 (44,4)	0,77 [0,60; 0,99] <sup>g</sup> ; p = 0,051 <sup>c</sup>
Grippeähnliche Erkrankung	260	78 (30,0)	133	27 (20,3)	1,48 [1,01; 2,17] <sup>d</sup> ; p = 0,041 <sup>c</sup> ARR = -9,7
Dyspnoe	260	27 (10,4)	133	5 (3,8)	2,76 [1,09; 7,01] <sup>d</sup> ; p = 0,023 <sup>c</sup> ARR = -6,6
Augenerkrankung	260	28 (10,8)	133	29 (21,8)	0,49 [0,31; 0,79] <sup>d</sup> ; p = 0,003 <sup>c</sup> ARR = 11,0

<sup>a</sup> Peto Odds Ratio, Berechnung des IQWiG, asymptotisch

<sup>b</sup> dauerhaftes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andres A. et al.; 1994])

<sup>d</sup> Berechnung des IQWiG, asymptotisch

<sup>e</sup> Berechnung des IQWiG: Für Patienten, die die Dualtherapie abgebrochen haben, und für Studienabbrecher wurde in beiden Behandlungsarmen angenommen, dass sie den Endpunkt mit der Wahrscheinlichkeit erreichen, mit der ihn diejenigen Patienten der Kontrollgruppe erreichen, die die Dualtherapie und die Studie nicht abgebrochen haben. Dabei wurde angenommen, dass die Studienabbrecher nicht auch zur Gruppe der Abbrecher der Dualtherapie zählen. Die Varianzen wurden gemäß dem data set re-sizing approach a (Ansatz W3 in [Higgins JP et al., 2008]) angepasst. Unter der noch konservativeren Annahme, dass alle genannten Abbrecher den Endpunkt erreicht hätten, resultiert RR = 1,53 [1,30; 1,81].

<sup>f</sup> Daten bis Woche 72 ausgewertet

<sup>g</sup> Berechnung des IQWiG, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.

<sup>h</sup> eigene Berechnung



Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (24 Wochen) versus Placebo + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen);

(Studie: PROMISE) Endpunkte: Morbidität (Depression, Fatigue, Gesundheitszustand)<sup>4</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt Subgruppe	SIM + PEG + RBV			PLC + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. PLC + PEG + RBV
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>Morbidität</b>							
Depression über CES-D <sup>c</sup>	238	14,41 (0,42)	0,25 (0,55)	111	13,17 (0,58)	0,34 (0,64)	-98,3 [-165,7; -30,9]; p = 0,004 Hedges' g: -0,31 [-0,52; -0,1]
Fatigue über FSS <sup>d</sup>	238	3,59 (0,10)	-0,49 (0,11)	114	3,26 (0,12)	-0,20 (0,13)	-29,4 [-43,8; -15,1]; p < 0,001 Hedges' g: -0,43 [-0,64; -0,22]
Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS <sup>e</sup>	235	78,89 (1,01)	3,28 (1,15)	112	81,16 (1,31)	0,57 (1,51)	352,0 [193,4; 510,6]; p < 0,001 Hedges' g: 0,47 [0,25; 0,68]
<b>Subgruppenanalysen</b>							
<b>Genotyp (Beleg für eine Effektmodifikation)</b>							
Genotyp 1a							81,8 [-188,4; 352,0]; p = 0,533 <sup>f</sup>
Genotyp 1b							524,5 [331,0; 717,9]; p < 0,001 <sup>f</sup> Hedges' g: 0,74 [0,46; 1,03]
<b>Q80K Polymorphismus (Beleg für eine Effektmodifikation)</b>							
Q80K Polymorphismus-JA							-100,1 [-569,0; 368,9]; p = 0,676 <sup>f</sup>
Q80K Polymorphismus-NEIN							404,3 [235,5; 573,1]; p < 0,001 <sup>f</sup> Hedges' g: 0,55 [0,31; 0,78]

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>b</sup> Stückweise gemischtes lineares Modell ohne Ersetzung fehlender Werte.

<sup>c</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>d</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>e</sup> Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht.

<sup>f</sup> Berechnung des IQWiG.



c) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir)

Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen) versus Telaprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen);

(Studie: ATAIN) Endpunkte: Mortalität, Morbidität (SVR), Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen<sup>5</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV		TVR + PEG + RBV		SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert Absolute Risiko-Reduktion (ARR %) <sup>e</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	379	0 (0)	384	3 (0,8)	0,14 [0,01; 2,79] <sup>b</sup> ; p = 0,086 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
SVR 12	379	203 (53,6)	384	210 (54,7)	0,98 [0,86; 1,12]; p = 0,755
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Keine verwertbaren Daten vorhanden					
<b>Nebenwirkungen<sup>a</sup></b>					
SUE	379	22 (5,8)	384	54 (14,1)	0,41 [0,26; 0,66]; p < 0,001 ARR = 8,3
Abbruch wegen UE	379	5 (1,3)	384	21 (5,5)	0,24 [0,09; 0,63] <sup>b</sup> ; p = 0,002 <sup>c</sup> ARR = 4,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	379	206 (54,4)	384	272 (70,8)	0,77 [0,69; 0,86] <sup>b</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup> ARR = 16,4
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	379	184 (48,5)	384	246 (64,1)	0,76 [0,67; 0,86] <sup>b</sup> ; p < 0,001 <sup>c</sup> ARR = 15,6
Schwerwiegende Anämien	379	2 (0,5)	384	16 (4,2)	0,13 [0,03; 0,55] <sup>b</sup> ; p = 0,001 <sup>c</sup> ARR = 3,7

<sup>a</sup> Daten bis zum Ende der Behandlungsphase ausgewertet

<sup>b</sup> Berechnung des IQWiG, asymptotisch

<sup>c</sup> Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martin Andres A. et al., 1994])

<sup>d</sup> Peto Odds Ratio, eigene Berechnung, asymptotisch

<sup>e</sup> eigene Berechnung



Vergleich der Therapieregime Simeprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen) versus Telaprevir + Peginterferon alfa + Ribavirin (48 Wochen)

(Studie: ATAIN) Endpunkte: Morbidität (Depression, Fatigue, Gesundheitszustand)<sup>6</sup>

Endpunktkategorie Endpunkt	SIM + PEG + RBV			TVR + PEG + RBV			SIM + PEG + RBV vs. TVR + PEG + RBV
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung Studienende MW <sup>b</sup> (SE)	Mittelwertdifferenz der AUC [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>Morbidität</b>							
Fatigue über FSS <sup>c</sup>	378	3,1 (0,08)	-0,20 (0,08)	381	3,1 (0,08)	-0,25 (0,08)	-8,8 [-20,7; 3,1]; p = 0,146
Depression über CES-D <sup>d</sup>	378	13,50 (0,39)	1,02 (0,49)	380	13,43 (0,36)	1,94 (0,45)	-33,7 [-90,0; 22,5]; p = 0,241
Gesundheits- zustand über EQ-5D VAS <sup>e</sup>	378	79,8 (0,92)	2,0 (0,92)	380	78,7 (0,83)	1,2 (1,00)	141,1 [13,5; 268,7]; p = 0,03 Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,30]

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten in der Auswertung der AUC, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

<sup>b</sup> Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.

<sup>c</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des Gesamtwerts des FSS umfasst 1 bis 7 Punkte; hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>d</sup> Negative Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich des CES-D umfasst 0 bis 60 Punkte, hohe Werte zeigen einen schlechteren Zustand an.

<sup>e</sup> Positive Änderungen zum Studienende bedeuten Verbesserung der Symptomatik; der Skalenbereich der VAS reicht von 0 bis 100; wobei 0 dem besten und 100 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht.

#### Legende:

AUC: Fläche unter der Kurve (area under the curve);

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale;

EQ-5D: EuroQol 5-Dimension Questionnaire; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visuelle Analogskala;

FSS: Fatigue Severity Scale; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall;

LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities;

MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert;

N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PEG: Peginterferon alfa;

PLC: Placebo; RBV: Ribavirin; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SIM: Simeprevir;

SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen; SVR W72: dauerhaftes virol. Ansprechen in Woche 72;

UE: unerwünschte Ereignisse; VAS: visuelle Analogskala; TVR: Telaprevir

d) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

e) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV Infektion (Genotyp 4); derzeitige Interimsanalyse der Studie HPC3011 (RESTORE) (assessment report zu Olysio [Procedure No. EMA/H/C/002777/0000], Tabelle Seite 79; Stand März 2014)

Patientengruppe Endpunkt	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse
Anzahl Patienten N Patient mit Ereignissen n/N <sup>a</sup> (%)	
Gesamtpopulation	N = 107
SVR12-Gesamtrate	52/61 (85,2)
Therapienaive Patienten	N = 35
SVR 12	28/32 (87,5)

<sup>6</sup> IQWiG Dossierbewertung A 14-18; Version 1.0; Stand: 28. August 2014 (Tabelle 47)



Patientengruppe Endpunkt	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse
	Anzahl Patienten N Patient mit Ereignissen n/N <sup>a</sup> (%)
Vorherige Relapser	N = 22
SVR 12 <sup>b</sup>	19/21 (90,5)
Vorherige partielle Responder	N = 10
SVR 12 <sup>b</sup>	1/3 (33,3)
Vorherige Null-Responder	N = 40
SVR 12	4/5 (80)

<sup>a</sup> Bei den Patienten, bei denen die SVR 12 evaluiert werden konnte.

<sup>b</sup> Bei den therapie-naiven Patienten oder den Patienten mit vorherigem Relapse, die die im Protokoll definierten RGT-Kriterien erfüllten und insgesamt 24 Wochen lang behandelt wurden, betrug die SVR 12-Raten 92 % (47/51).

### Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse;

derzeitige Interimsanalyse der Studie HPC3011 (RESTORE) (assessment report zu Olysio [Procedure No. EMA/H/C/002777/0000], Tabelle 27/30 [gesamte Behandlungsphase]; Stand März 2014)

Endpunkt	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse (N = 107 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
UE (jegliche)	107 (100)
UE (Schweregrad 3 oder 4)	8 (7,5)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	3 (2,8)
Behandlungsbezogene UE	106 (99,1)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	80 (74,8)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit RBV)	95 (88,8)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit PEG)	105 (98,1)
Tod	0 (0)
SUE (jegliche)	7 (6,5)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	0 (0)
Abbruch wegen UE <sup>a</sup>	3 (2,8)

Am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignisse (in > 25 % der Probanden)  
Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term

Fatigue	38 (35,5)
Grippeähnliche Erkrankungen	51 (47,7)
Asthenie	48 (44,9)
Ereignisse von klinischem Interesse <sup>b</sup>	
Anämie	18 (16,8)
Neutropenie	7 (6,5)



Endpoint	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse (N = 107 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
Hautausschlag	24 (22,4)
Pruritus	33 (30,8)
Photosensibilität	0 (0)

<sup>a</sup> Dauerhaftes Absetzen wenigstens eines Arzneimittels. Die Zuordnung des unerwünschten Ereignisses, welches zum dauerhaften Absetzen der/des Prüfpräparate/-präparats führte, zur Behandlungsphase basiert auf dem erstmaligen Auftreten des unerwünschten Ereignisses.

<sup>b</sup> For definitions and grouped terms of ESI/ECIs, see Mod2.7.4/Summary of Clinical Safety/Sec1.6.5.1.

f) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

g) Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Behandlungsergebnis bei erwachsenen Patienten mit HCV-Infektion (Genotyp 1) und HIV-1-Koinfektion (Studie C212; therapienaive Patienten, vorherige Relapser, vorherige partielle und Null-Responder; Intent-To-Treat-Analyse)

(Fachinformation Olysio<sup>®</sup> Stand: Juni 2014)

Behandlungsergebnis <sup>a</sup>	Therapienaive Patienten <sup>b</sup> N = 53 % (n/N)	Vorherige Relapser <sup>b</sup> N = 15 % (n/N)	Vorherige partielle Responder N = 10 % (n/N)	Vorherige Null-Responder N = 28 % (n/N)
SVR 12 <sup>a</sup>	79 % (42/53)	87 % (13/15)	70 % (7/10)	57 % (16/28)

<sup>a</sup> 150 mg Simeprevir für 12 Wochen zusammen mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen.

<sup>b</sup> Für eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen qualifizierten sich 89 % (54/61) der mit Simeprevir behandelten therapienaiven Patienten oder vorherigen Relapser ohne Zirrhose durch Erfüllung der im Protokoll definierten RGT-Kriterien (HCV-RNA < 25 IE/ml in Woche 4 nachweisbar oder nicht nachweisbar und keine nachweisbare HCV-RNA in Woche 12). Bei diesen Patienten betrug die SVR 12-Rate 87 %.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse;

Studie C212, Datenanalyse in Woche 60 (assessment report zu Olysio [Procedure No. EMA/H/C/002777/0000], Tabelle 26 [gesamte Behandlungsphase]; Stand März 2014)

Endpoint	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse (N = 106 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
UE (jegliche)	103 (97,2)

Am häufigsten auftretende unerwünschte Ereignisse (in > 25 % der Probanden)

Systemorganklasse aus MedDRA; Preferred Term oder grouped terms

Fatigue	48 (45,3)
Kopfschmerzerkrankungen	35 (33,0)
Neutropenie	33 (31,1)
Übelkeit	30 (28,3)

Ereignisse von klinischem Interesse<sup>b</sup>

Hautausschlag	20 (18,9)
Pruritus	21 (19,8)
Photosensibilität	2 (1,9)
Neutropenie	39 (36,8)
Anämie	35 (33,0)



Endpoint	Simeprevir 150 mg 12 Wochen Peginterferon alfa, Ribavirin 24/48 Wochen derzeitige Interimsanalyse (N = 106 Gesamtpopulation)
	Patient mit Ereignissen n (%)
UE (Schweregrad 3 oder 4)	49 (46,2)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	3 (2,8)
Behandlungsbezogene UE	103 (97,2)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	71 (67,0)
Tod	0 (0)
SUE (jegliche)	11 (10,4)
(zumindest in einem möglichen Zusammenhang mit Simeprevir)	1 (0,9)
Abbruch wegen UE <sup>a</sup>	5 (4,7)

<sup>a</sup> Dauerhaftes Absetzen wenigstens eines Arzneimittels. Die Zuordnung des unerwünschten Ereignisses, welches zum dauerhaften Absetzen der/des Prüfpräparate/-präparats führte, zur Behandlungsphase basiert auf dem erstmaligen Auftreten des unerwünschten Ereignisses.

<sup>b</sup> For definitions and grouped terms of ESI/ECIs, see TMC435/C0000006/Mod2.7.4/Section 1.6.5.1.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

### a) Therapienaive Patienten (mit und ohne Zirrhose), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Anzahl: ca. 15 300 Patienten

### b) Therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

und

### c) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor (Boceprevir oder Telaprevir)

Anzahl: ca. 43 500 Patienten

### d) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

und

### e) Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Anzahl: ca. 3 000 Patienten

### f) Therapienaive Patienten (ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (Relapse ohne Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

und

### g) Therapienaive Patienten (mit Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose) mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Anzahl: ca. 3 000 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olysio® (Wirkstoff: Simeprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. Oktober 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Simeprevir soll durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virus-Infektion erfahrenen Ärzten erfolgen.



## 4. Therapiekosten

### a) Genotyp 1

(Therapienaive Patienten [mit und ohne Zirrhose], Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Therapieerfahrene Patienten (Relapse), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Therapieerfahrene Patienten (vorherige Non-Responder), Genotyp 1:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin + Proteaseinhibitor [Boceprevir oder Telaprevir])

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
---------------------------------	--------------------------	------------------	--	---------------------------------------	--

#### Zu bewertendes Arzneimittel

Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		168	168
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon		336	336

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie

Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) <sup>7</sup>	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 28 Wochen	168	168
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 24 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon		196	196

<sup>7</sup> Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 8 und 24 (Fachinformation Victrelis®, Stand März 2014).



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	224 336 48	224 336 48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 32 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapieerfahrene mit Zirrhose/ Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	308 336 48	308 336 48
		4 Wochen Ribavirin + Peginterferon danach 44 Wochen Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive und Relapse-Patienten <sup>8</sup> ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen <sup>9</sup>	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84 168 24	84 168 24
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon	3 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84 336 48	84 336 48
		12 Wochen Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

<sup>8</sup> Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit Interferon und Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.<sup>9</sup> Patienten mit nicht mehr nachweisbarer HCV-RNA in Woche 4 und 12 (Fachinformation Incivo<sup>®</sup>, Stand Dezember 2013).



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie</b>					
Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) <sup>10; 11</sup>	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon		24	24
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene <sup>12</sup>	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48
Therapieerfahrene <sup>13</sup>	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 72 Wochen	504	504
		72 Wochen Ribavirin + Peginterferon		72	72 (in einem Behandlungszyklus von 72 Wochen)

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir + Ribavirin	150 mg 1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir + Ribavirin	150 mg 1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

**Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie**

Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) <sup>7</sup>	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2 016 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	980 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 (4) Fs	28 Fs

<sup>10</sup> Patienten vom Genotyp 1 mit niedriger Ausgangsviruslast (LVL) ( $\leq 800\,000$  I.E./ml), die bis Woche 4 HCV-RNA negativ werden und bis Woche 24 negativ bleiben.<sup>11</sup> Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.<sup>12</sup> Behandlung Therapieerfahrener mit der Kombination Rebetol®/Ribavirin generisch und Pegintron®: laut Fachinformation 48 Wochen Behandlungsdauer.<sup>13</sup> Behandlung Therapieerfahrener/Genotyp 1 mit der Kombination Copegus® und Pegasys®: laut Fachinformation 72 Wochen Behandlungsdauer.<sup>14</sup> Körpergewicht < 75 kg



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	2 688 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene mit Zirrhose/ Null-Responder	Boceprevir	2 400 mg (3 x [4 x 200 mg])	336 Tab.	3 696 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapienaive und Relaps-Patienten <sup>8</sup> ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen <sup>9</sup>	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	2 250 mg (3 x [2 x 375 mg])	168 Tab.	504 Tab.
	+ Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

### Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie

Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) <sup>10; 11</sup>	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene <sup>12</sup>	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	100 µg <sup>14</sup>	12 Fs	48 Fs
Therapieerfahrene <sup>13</sup>	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	2 520 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	72 Fs

### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Simeprevir (Olysio <sup>®</sup> )	16 245,96 €	15 319,62 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 924,54 € <sup>16</sup> ]

<sup>15</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>16</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Boceprevir (Victrelis <sup>®</sup> )	3 146,09 € <sup>17</sup>	3 144,29 € [1,80 € <sup>15</sup> ]
Telaprevir (Incivo <sup>®</sup> 375 mg)	9 663,53 € <sup>17</sup>	9 661,73 € [1,80 € <sup>15</sup> ]
Ribavirin (Copegus <sup>®</sup> 200 mg)	1 004,21 € (168 Stück)	822,24 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 180,17 € <sup>16</sup> ]
Ribavirin (generisch 200 mg)	764,05 €	726,51 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 35,74 € <sup>16</sup> ]
Peginterferon (Pegasys <sup>®</sup> 180 µg)	3 362,30 € (12 Stück) 1 147,34 € (4 Stück)	3 052,34 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 308,16 € <sup>16</sup> ] 1 042,82 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 102,72 € <sup>16</sup> ]
Peginterferon (PegIntron <sup>®</sup> 100 µg)	3 051,66 €	2 878,85 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 171,01 € <sup>16</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patienten mit HCV-Genotyp 1	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 sowie 48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs- woche 4, 12, 24	3	89,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie</b>					
Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) <sup>7</sup>	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs- woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs- woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapieerfahrene mit Zirrhose/ Null-Responder	Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungs- woche 8, 12, 24	3	89,50 €
Therapienaive und Relapse-Patienten <sup>8</sup> ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen <sup>9</sup>	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungs- woche 4, 12	2	89,50 €

<sup>17</sup> Abgabepreis nach § 78 Absatz 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V.



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	4 x in Behandlungswoche 4, 12, 24, 36	4	89,50 €

**Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie**

Therapienaive ohne Zirrhose (niedrige Ausgangsviruslast) <sup>10; 11</sup>	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose); Therapieerfahrene <sup>12</sup>	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €
Therapieerfahrene <sup>13</sup>	Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 12	1	89,50 €

**Jahrestherapiekosten:**

Tabelle: Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten (mit/ohne Zirrhose); Genotyp 1

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
---------------------------------	--------------------------	----------------------------------

**Zu bewertendes Arzneimittel:****Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)**

Therapienaive Patienten (mit/ohne Zirrhose) und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

**Zu bewertendes Arzneimittel: Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)**

Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

**Zweckmäßige Vergleichstherapie – Triple Therapie****Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (28 Wochen)**

Therapienaive ohne Zirrhose (Frühresponder) <sup>7</sup>	Boceprevir	18 865,74 €
	Ribavirin	4 933,44 €
	Peginterferon	7 147,50 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Therapienaive und Therapieerfahrene ohne Zirrhose	Boceprevir	25 154,32 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
<b>Boceprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Therapieerfahrene mit Zirrhose/ Null-Responder	Boceprevir	34 587,19 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
<b>Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)</b>		
Therapienaive und Relapse-Patienten <sup>8</sup> ohne Zirrhose, die frühzeitig auf eine Therapie ansprechen <sup>9</sup>	Telaprevir	28 985,19 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
<b>Telaprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Therapienaive (ohne Zirrhose) und Therapieerfahrene	Telaprevir	28 985,19 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	358,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie – Duale Therapie</b>		
<b>Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)</b>		
Therapienaive (ohne Zirrhose) (niedrige Ausgangsviruslast) <sup>10; 11</sup>	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €
<b>Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Therapienaive (mit/ohne Zirrhose)	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
Therapieerfahrene <sup>12</sup>	Ribavirin	7 265,10 €
	Peginterferon	11 515,40 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €
<b>Ribavirin + Peginterferon (72 Wochen)</b>		
Therapieerfahrene <sup>13</sup>	Ribavirin	12 333,60 €
	Peginterferon	18 314,04 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €



b) Genotyp 4

(Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten [Relapse], Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin

Therapieerfahrene Patienten [vorherige Non-Responder], Genotyp 4:

Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin)

Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapie-naive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (Tage)
---------------------------------	--------------------------	------------------	--	---------------------------------------	--

Zu bewertendes Arzneimittel

Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon		168	168
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich 2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon		336	336

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapienaive (Frühresponder) <sup>18; 19</sup>	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	168	168
		24 Wochen Ribavirin + Peginterferon		24	24
Therapienaive (inkl. Frühresponder <sup>18; 19</sup> ) und Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48

<sup>18</sup> Patienten, die bis Woche 4 HCV-RNA-negativ werden und bis Woche 24 HCV-RNA-negativ bleiben.

<sup>19</sup> Eine Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen kann mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden sein als eine Behandlung über 48 Wochen. Bei diesen Patienten sollte die Verträglichkeit der Kombinationstherapie und zusätzliche prognostische Faktoren wie der Fibrosegrad berücksichtigt werden.



Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
---------------------------------	--------------------------	------------------------------------	---	--

Zu bewertendes Arzneimittel

Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir + Ribavirin	150 mg 1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir + Ribavirin	150 mg 1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	28 Tab. 168 Tab.	84 Tab. 1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapienaive (Frühresponder) <sup>18; 19</sup>	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Therapienaive (inkl. Frühresponder <sup>18; 19</sup> ), Therapieerfahrene	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Simeprevir (Olysio <sup>®</sup> )	16 245,96 €	15 319,62 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 924,54 € <sup>16</sup> ]
Ribavirin (Copegus <sup>®</sup> 200 mg)	1 004,21 €	822,24 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 180,17 € <sup>16</sup> ]
Peginterferon (Pegasys <sup>®</sup> 180 µg)	3 362,30 €	3 052,34 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 308,16 € <sup>16</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
---------------------------------	--------------------------	---	---	---	--------------------

Zu bewertendes Arzneimittel

Patienten mit HCV-Genotyp 4	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 sowie 48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 4, 12, 24	3	89,50 €
-----------------------------	--	---------------------------------	-----------------------------------	---	---------



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Therapienaive (Frühresponder) <sup>18; 19</sup>	Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	2 x in Behandlungswoche 4, 24	2	89,50 €
Therapienaive (inkl. Frühresponder <sup>18; 19</sup> ), Therapieerfahrene	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	1 x in Behandlungswoche 4 bzw. 12	1	89,50 €

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten; Genotyp 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
---------------------------------	--------------------------	----------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel

Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)

Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse)	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)

Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder)	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)

Therapienaive (Frühresponder) <sup>18; 19</sup>	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	179,00 €

Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)

Therapienaive (inklusive Frühresponder <sup>18; 19</sup> ) und Therapieerfahrene	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	89,50 €

- c) Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion, Genotypen 1, 4 (Therapienaive Patienten [ohne Zirrhose] und therapieerfahrene Patienten [Relapse ohne Zirrhose] mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:  
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin  
Therapienaive Patienten [mit Zirrhose] und therapieerfahrene Patienten [vorherige Non-Responder mit/ohne Zirrhose; Relapse mit Zirrhose] mit einer HIV-Koinfektion, Genotyp 1, 4:  
Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa + Ribavirin gegenüber Peginterferon alfa + Ribavirin)



Behandlungsdauer:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) (ohne Zirrhose)	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 24 Wochen	84	84
		2 x täglich		168	168
		1 x wöchentlich		24	24
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 12 Wochen Ribavirin + Peginterferon			
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) Therapienaive und Relapse (mit Zirrhose) <sup>20</sup>	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon	1 x täglich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	84	84
		2 x täglich		336	336
		1 x wöchentlich		48	48
		12 Wochen Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon danach 36 Wochen Ribavirin + Peginterferon			

Zweckmäßige Vergleichstherapie

	Ribavirin + Peginterferon	2 x täglich 1 x wöchentlich	Ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	336	336
		48 Wochen Ribavirin + Peginterferon		48	48

Verbrauch:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) (ohne Zirrhose)	Simeprevir + Ribavirin	150 mg	28 Tab.	84 Tab.
		1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	840 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	24 Fs
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) Therapienaive und Relapse (mit Zirrhose) <sup>20</sup>	Simeprevir + Ribavirin	150 mg	28 Tab.	84 Tab.
		1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

<sup>20</sup> Laut Fachinformation von Olysio® (Stand Juni 2014) sollten therapienaive Patienten und vorherige Relapser mit Zirrhose und HIV-Koinfektion 48 Wochen behandelt werden.



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Dosierung pro Tag; Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten; Spritzen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten; Spritzen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Patienten mit HCV-Genotyp 1	Ribavirin	1 000 mg <sup>14</sup> (1 x [2 x 200 mg], 1 x [3 x 200 mg])	168 Tab.	1 680 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs
Patienten mit HCV-Genotyp 4	Ribavirin	800 mg (1 x [2 x 200 mg], 1 x [2 x 200 mg])	168 Tab.	1 344 Tab.
	+ Peginterferon	180 µg	12 Fs	48 Fs

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Simeprevir (Olysio <sup>®</sup> )	16 245,96 €	15 319,62 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 924,54 € <sup>16</sup> ]
Ribavirin (Copegus <sup>®</sup> 200 mg)	1 004,21 €	822,24 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 180,17 € <sup>16</sup> ]
Peginterferon (Pegasys <sup>®</sup> 180 µg)	3 362,30 €	3 052,34 € [1,80 € <sup>15</sup> ; 308,16 € <sup>16</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung je Zyklus e.c.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung pro Patient und Jahr	Kosten pro Einheit
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Patienten mit HCV-Genotyp 1 und mit HCV-Genotyp 4	Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 und 48 Wochen)	Bestimmung des HCV-RNA Spiegels	3 x in Behandlungswoche 4, 12, 24	3	89,50 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

	Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)	keine	-	-	-
--	---------------------------------------	-------	---	---	---

Jahrestherapiekosten:

Tabelle: Therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit einer HIV-Koinfektion; Genotypen 1, 4

Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
---------------------------------	--------------------------	----------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel

Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (24 Wochen)

Therapienaive Patienten und Patienten mit Rückfall auf eine Vortherapie (Relapse) (ohne Zirrhose)	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	4 111,20 €
	Peginterferon	6 104,68 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €



Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Simeprevir + Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Vorherige Non-Responder (einschließlich partieller und Null-Responder) Therapienaive und Relapse (mit Zirrhose) <sup>20</sup>	Simeprevir	45 958,86 €
	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
	Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	268,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Ribavirin + Peginterferon (48 Wochen)</b>		
Patienten mit HCV-Genotyp 1	Ribavirin	8 222,40 €
	Peginterferon	12 209,36 €
Patienten mit HCV-Genotyp 4	Ribavirin	6 577,92 €
	Peginterferon	12 209,36 €

### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. November 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken