Die Hepatitis C ist für alle heilbar!

Herne, den 18. März 2015

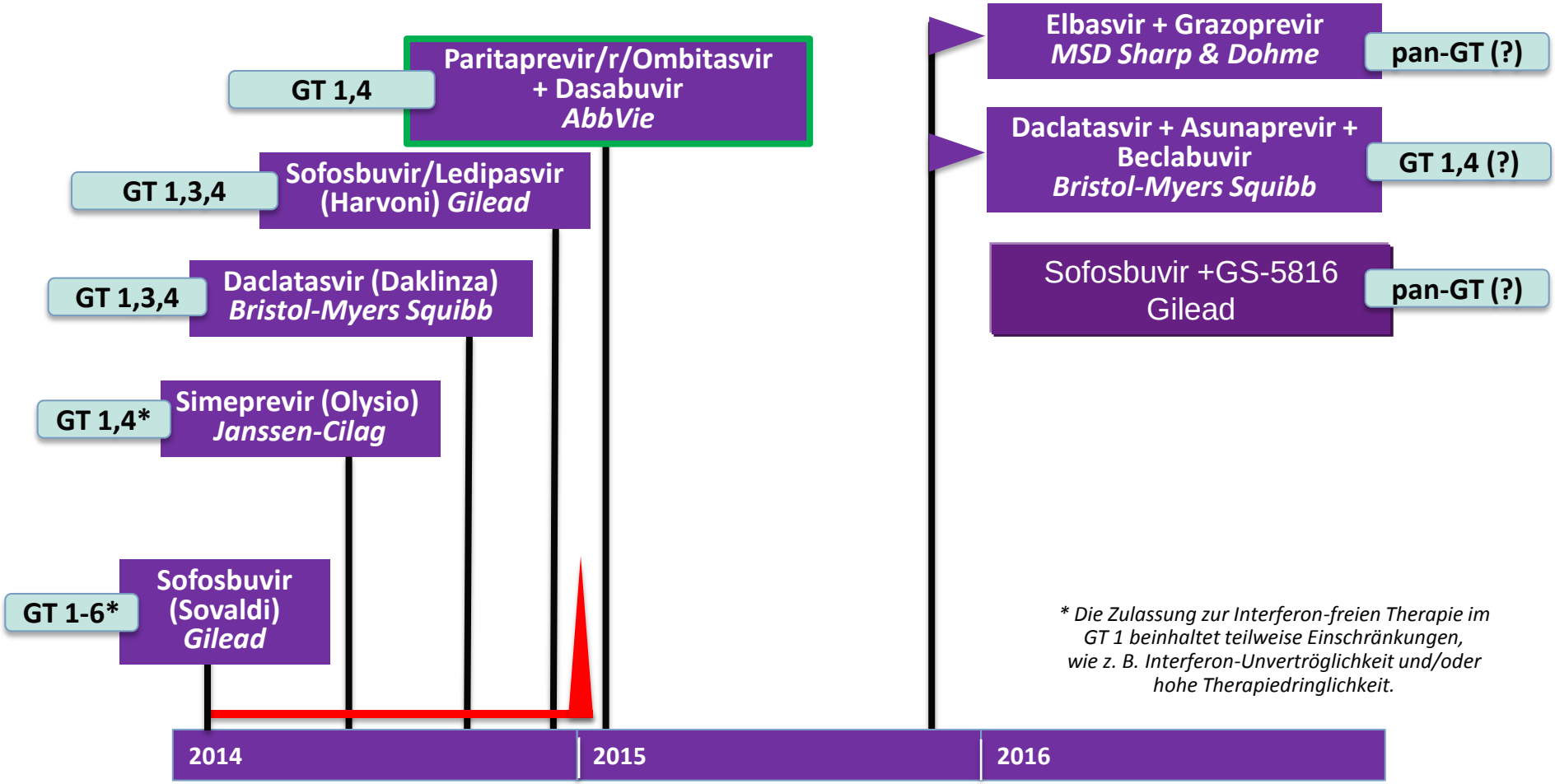
Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne

Dr. med. Dietrich Hüppe

Ich möchte mit Ihnen sprechen über…

- Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C
  Die Revolution und die verbleibenden Fragen
- Einige gesundheitsökonomische Aspekte der CHC
- Zulassungen, GBA-Entscheidungen,
  Leitlinien und sicheres verordnen
- Die Preise…

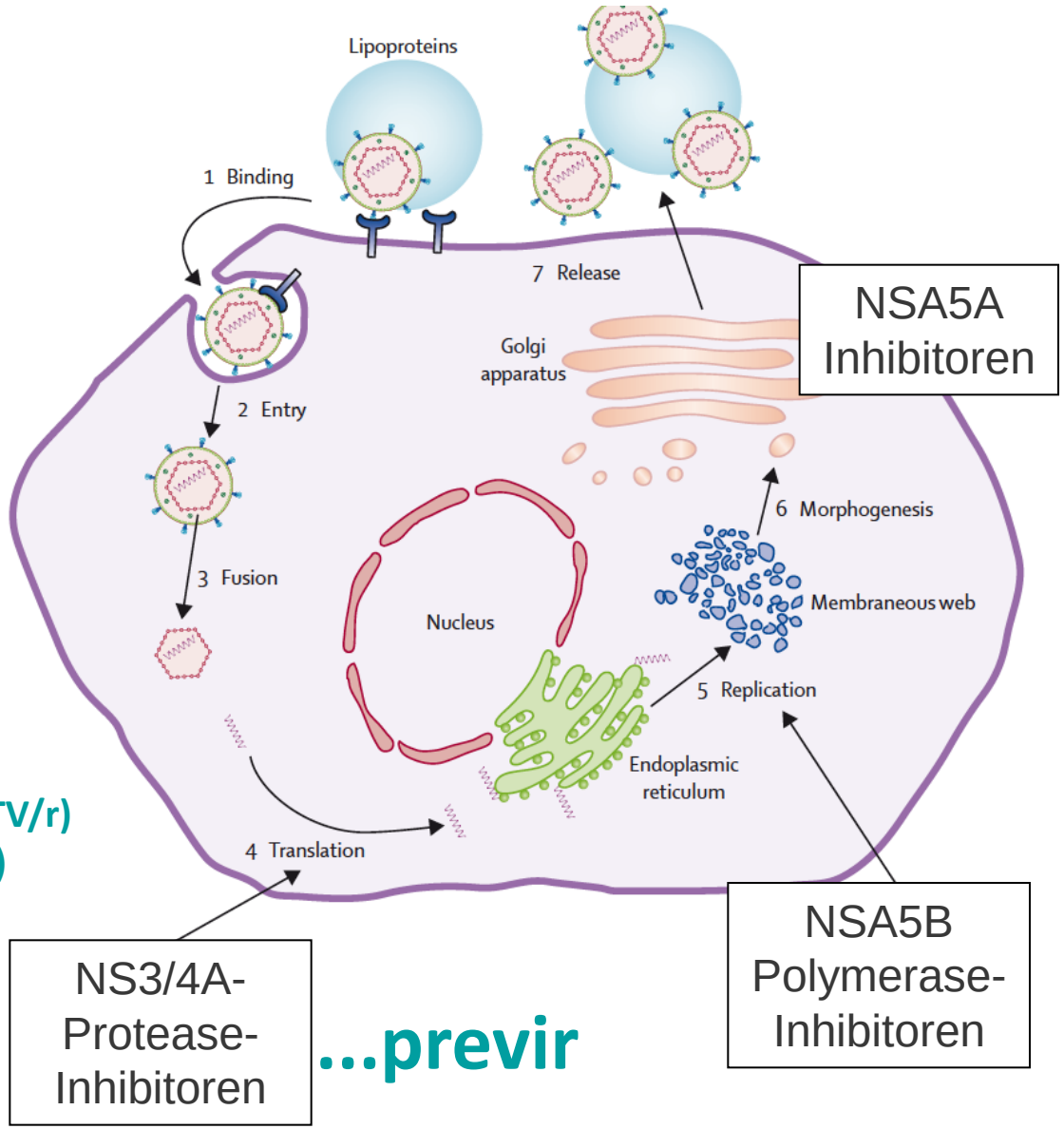
Aktuelle und erwartete DAA-Zulassungen zur Interferon-freien HCV-Therapie in Europa bis 2016



** Die Zulassung zur Interferon-freien Therapie im GT 1 beinhaltet teilweise Einschränkungen, wie z. B. Interferon-Unverträglichkeit und/oder hohe Therapiedringlichkeit.*

Die Wirkstoffe befinden sich derzeit teils in klinischer Prüfung und sind nicht zur Therapie der chronischen Hepatitis C zugelassen. (Stand: November 2014)

Viele neue Substanzen und Namen …



…asvir

Ombitasvir (OBV)
Daclatasvir (DCV)
Ledipasvir (LDV)

Telaprevir (TVR)
Boceprevir (BOC)
Paritaprevir/r (PTV/r)
Simeprevir (SMV)

…previr

…buvir

NUC:
Sofosbuvir (SOF)
Non-NUC:
Dasabuvir (DSV)

Moradpour et al. Nature Reviews Microbiology 2007;5, 53-63

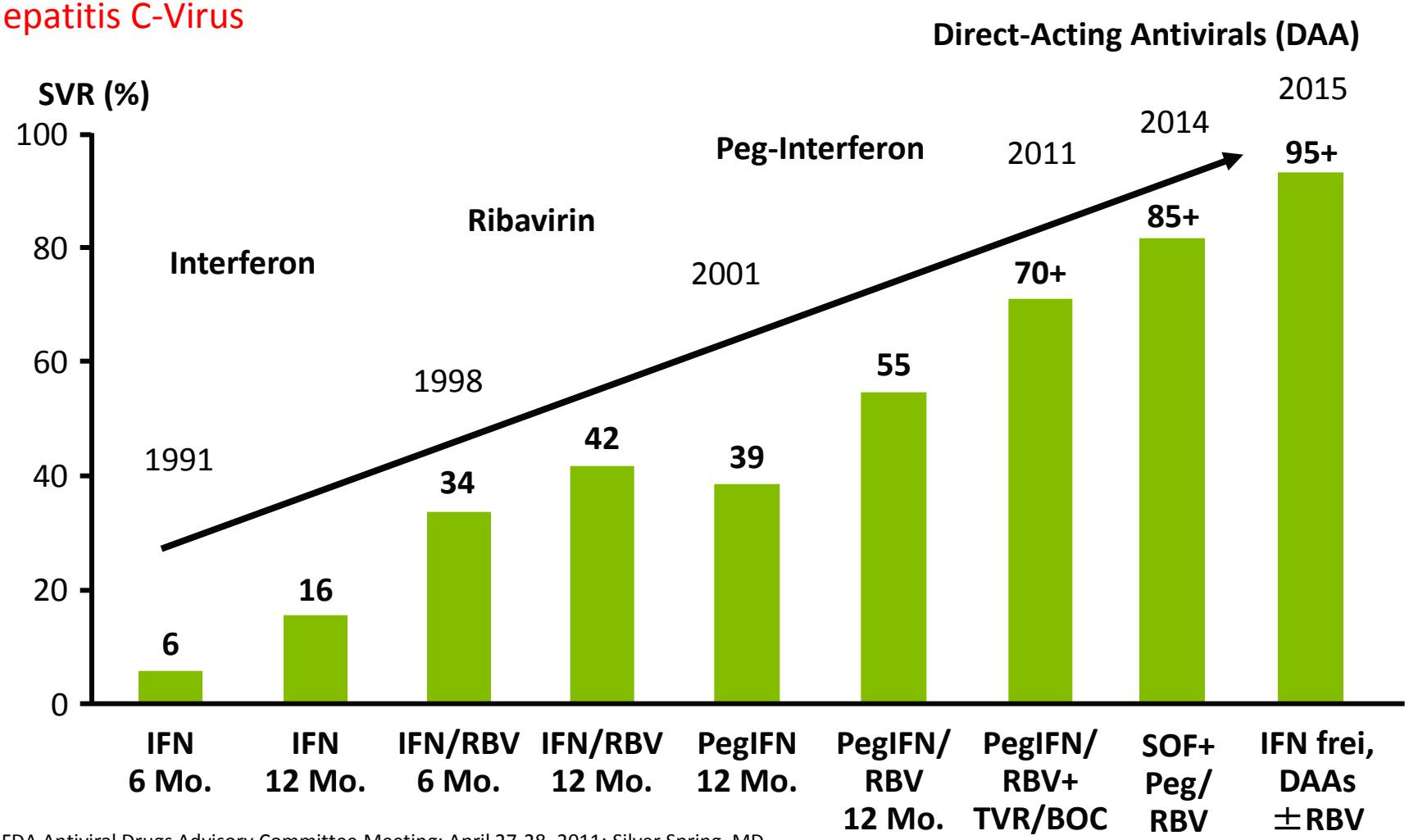
HCV Therapie 2015 (Stand März 2015)

Empfohlene Therapieregime und Effektivität bei Hepatitis C	GT1	GT2	GT3	GT4	GT5	GT6
PEG-Interferon + Ribavirin + Sofosbuvir	x	x	x	x	x	x
PEG-Interferon + Ribavirin + Simeprevir	x			x		
PEG-Interferon + Ribavirin + Daclatasvir				(x)		
Sofosbuvir + Ribavirin	(x)	x	x	(x)	x	x
Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirin	x			x		
Sofosbuvir + Daclatasvir +/- Ribavirin	x	(x)	x	x		
Sofosbuvir + Ledipasvir	x		x	x		
ABT-450/r + Ombitasvir + Dasabuvir +/- Ribavirin	x			x		

Empfehlung HCV Therapie, 2-2015, www.dgvs.de oder www.gastromed-bng.de

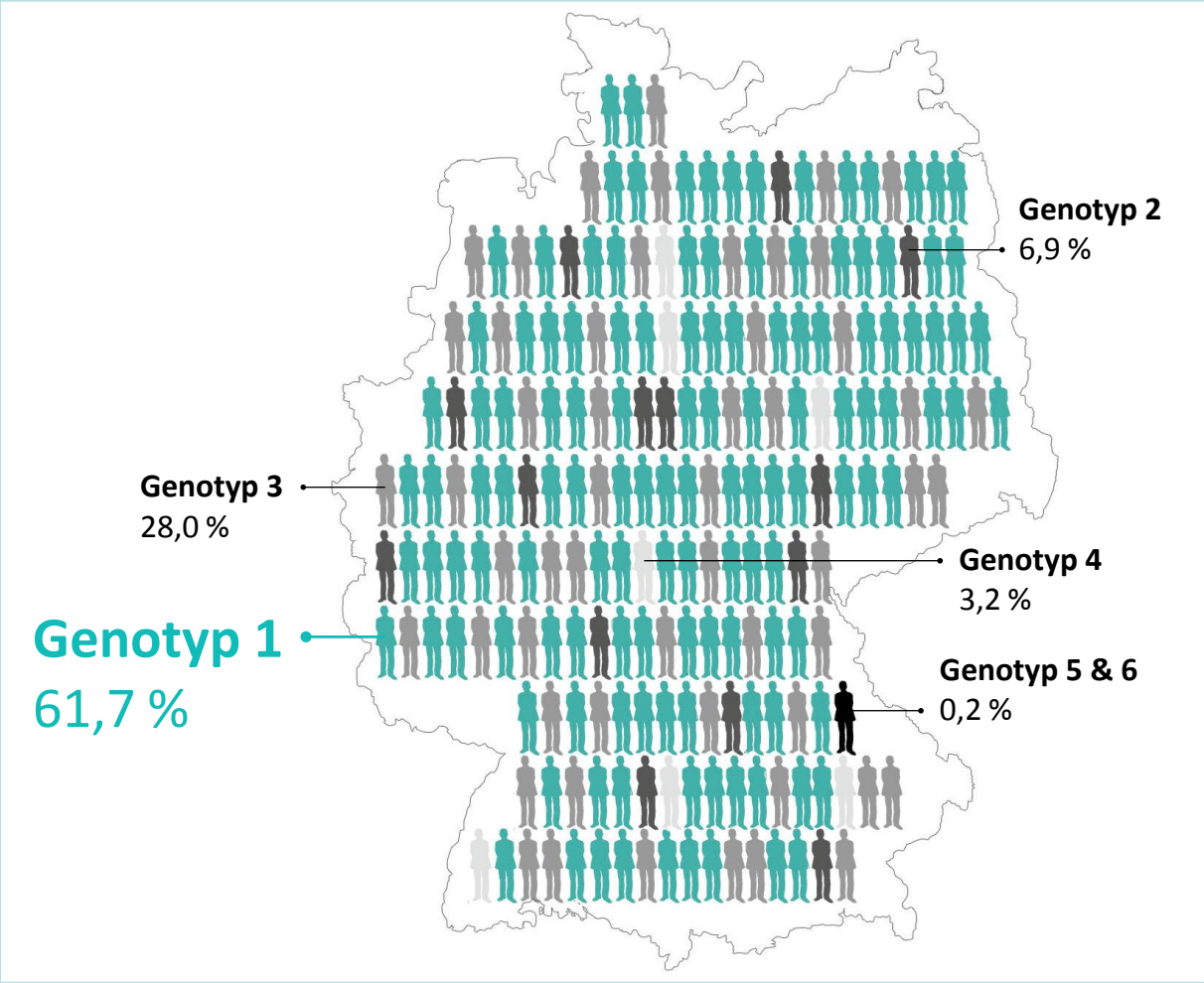
Meilensteine in der HCV-Genotyp-1-Therapie

1989 - Entdeckung
Hepatitis C-Virus



US FDA Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting; April 27-28, 2011; Silver Spring, MD.
Kronenberger B et al. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2013; **138**: 1796-1800.

Prävalenz der HCV-Genotypen in Deutschland



Hüppe D et al. Z Gastroenterol 2008; 46(1)34-44.

Die Therapie-Revolution beginnt am 17.1.2014….

42

Bild am Sonntag

19. Januar 2014 · 61. Jahr Nr. 3 · 1,70 €

Neue Pille schützt vor Leberkrebs

Seit Freitag gibt es ein neues Medikament gegen **Hepatitis C**. Wahrscheinlich kann es sogar Menschen retten, die auf eine neue Leber warten

Von VOLKER WEINL

Diese Tablette heilt eine chronische Krankheit, schützt vor Krebs und hat kaum Nebenwirkungen. Was sich wie der Steckbrief einer Wunderpille anhört, sind die Eigenschaften eines neuen Medikaments gegen Hepatitis C.

Die Pille kommt unter dem Namen Sovaldi auf den Markt

Am Freitagnachmittag hat die Europäische Arzneimittelbehörde dem Wirkstoff Sofosbuvir die Zulassung erteilt. Jetzt ist er auch in Deutschland verfügbar. In Studien heilte die Arznei innerhalb von zwölf Wochen Patienten, die zuvor jahrelang mit der chronischen Erkrankung leben mussten. „Mit dieser Substanz beginnt ein neues Zeitalter bei der Behandlung von Hepatitis-Patienten", sagt Prof. Thomas Berg (50), Leiter der Hepatologie am Uniklinikum Leipzig.

Einer von ihnen war Frank Legat (57, Foto). Der frühere Zahntechniker hatte sich vor über 20 Jahren im Labor mit dem Erreger angesteckt.

Etwa 500 000 Menschen in Deutschland haben Hepatitis C. Viele davon, ohne es zu wissen, denn eine Infektion verläuft schleichend, zerstört aber auf lange Sicht die Leber. Ein Warnzeichen ist ständige Müdigkeit. Schließlich kann es zu Leberzirrhose und Leberkrebs kommen. Chronische Hepatitis C ist häufigste Ursache für spätere Lebertransplantationen.

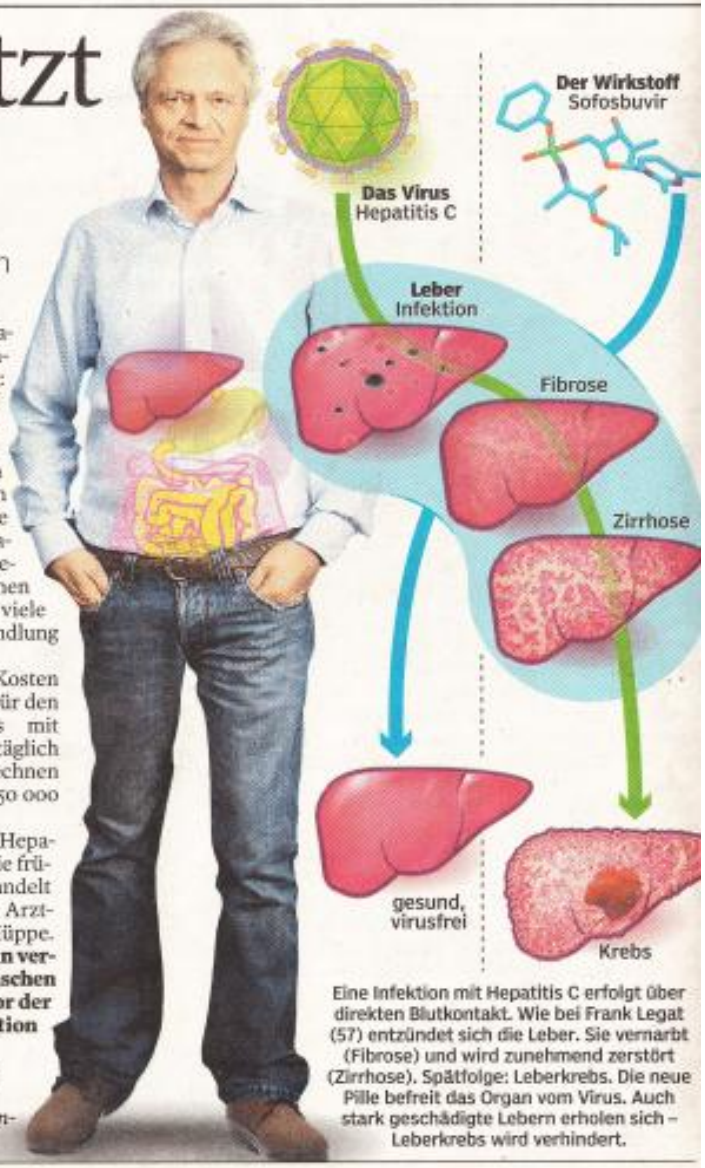
Frank Legat wird dieses Schicksal erspart bleiben. Er erhielt die neue Pille im Rahmen einer Studie. „Das Virus ist ein für alle Mal weg - für mich wie ein Sechser im Lotto. Meine Angst vor Leberkrebs bin ich los."

Was auch Experten verblüffte, war die Verträglichkeit der Therapie. Dr. Dietrich Hüppe (63) ist Gastroenterologe mit einer Schwerpunktpraxis für Lebererkrankungen in Herne: „Durch Sofosbuvir traten fast keine Nebenwirkungen auf." Bei der bisherigen mäßig erfolgreichen Interferon-Therapie dagegen waren negative Effekte wie Fieber und Depressionen oft so heftig, dass viele Patienten die Behandlung abbrachen.

Enorm sind die Kosten für die neue Pille. Für den Behandlungszyklus mit einer Tablette täglich über 12 Wochen rechnen Experten mit über 50 000 Euro.

„Wir raten allen Hepatitis-C-Patienten, die früher erfolglos behandelt wurden, zu einem Arztbesuch", sagt Dr. Hüppe. **„Die Therapie kann vermutlich sogar Menschen helfen, die kurz vor der Lebertransplantation stehen."**

Weitere Infos zur neuen Therapie auf www.internisten-im-netz.de



Eine Infektion mit Hepatitis C erfolgt über direkten Blutkontakt. Wie bei Frank Legat (57) entzündet sich die Leber. Sie vernarbt (Fibrose) und wird zunehmend zerstört (Zirrhose). Spätfolge: Leberkrebs. Die neue Pille befreit das Organ vom Virus. Auch stark geschädigte Lebern erholen sich – Leberkrebs wird verhindert.

Sofosbuvir

3x17.885 € ≈ 53.566€

Aktuelle Zulassungen:

Interferon
Ribavirin
„alte“ und
neue DDAs

Aktuelle Zulassungen:

Keiner will mehr Interferon…
(und Ribavirin…)

(und das wollen die Patienten und Behandler!)

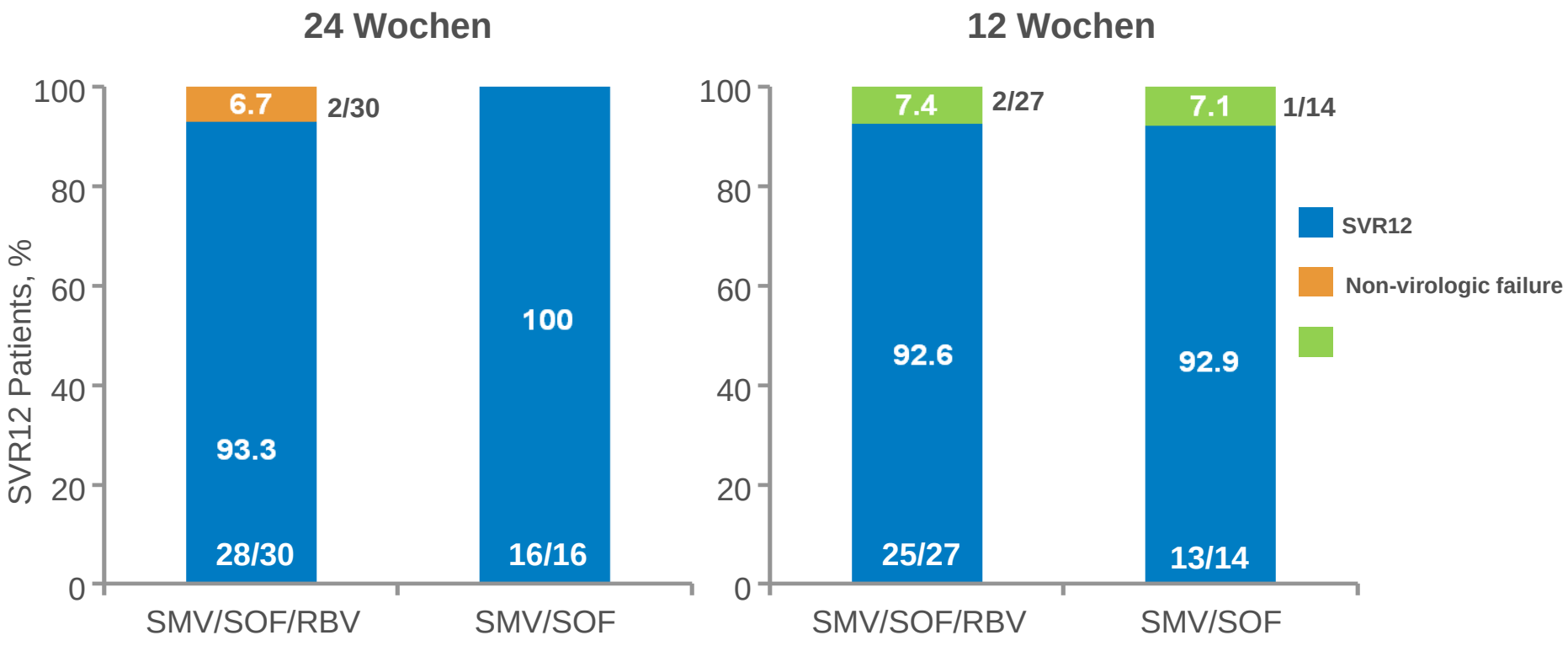
Sofosbuvir + Simeprevir

ca. 81.644 €

&

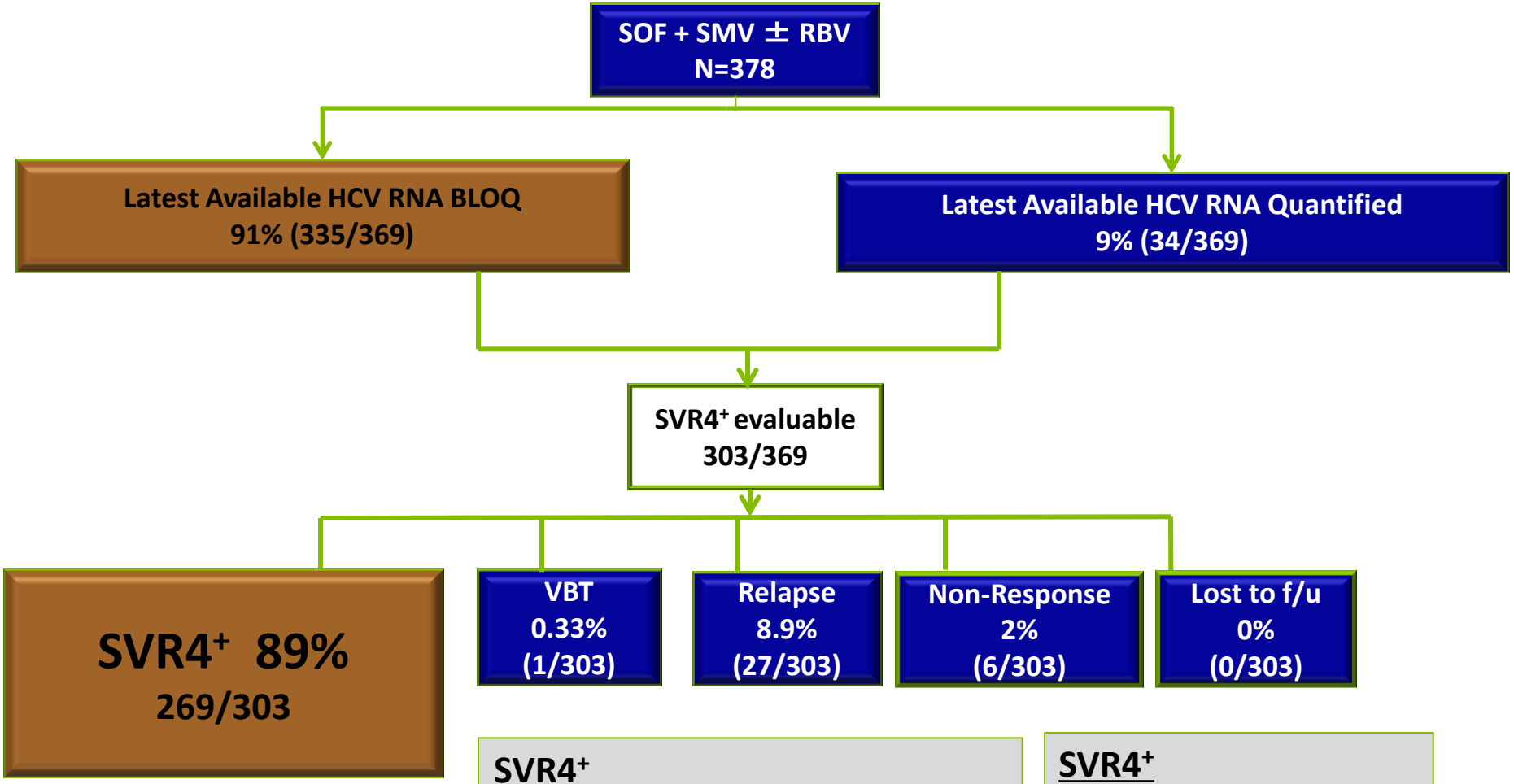
Simeprevir und Sofosbuvir Kohorte 2 (F3-4 Fibrose)

Gleiche Ansprechraten unabhängig von Therapiedauer und Ribaviringabe



Lawitz et al., Lancet 2014

HCV RNA Outcomes for SOF/SMV±RBV: Genotype 1



SVR4+

No cirrhosis:	92% (113/123)
Cirrhosis:	87% (156/180)
Prior decomp:	75% (61/81)

SVR4+

G1a:	86% (154/180)
G1b:	95% (88/93)

Prior PI Failures excluded from this analysis

Cohort of patients with treatment start on or before 4/15/14 ; BLOQ=Below Level of Quantitation;

HCV-TARGET
SOF Containing Regimens

Sofosbuvir + Simeprevir +/- Ribavirin

SIM + SOF eingeschränkt zugelassen nur für dringliche Indikation und Unverträglichkeit/KI für IFN

vom GBA gar nicht bewertet !!!

nur bei Kassengenehmigung zu empfehlen

Lawitz E, et al. Lancet. 2014;July 28 [Epub ahead of print]

Sofosbuvir + Daclatasvir

93.541 € (12 Wochen) – 187.082 € (24 Wochen)

Daklinza® Filmtabletten
(daclatasvir)

60 mg	N1	60 mg Filmtabletten	28 Stk
30 mg	N1	30 mg Filmtabletten	28 Stk

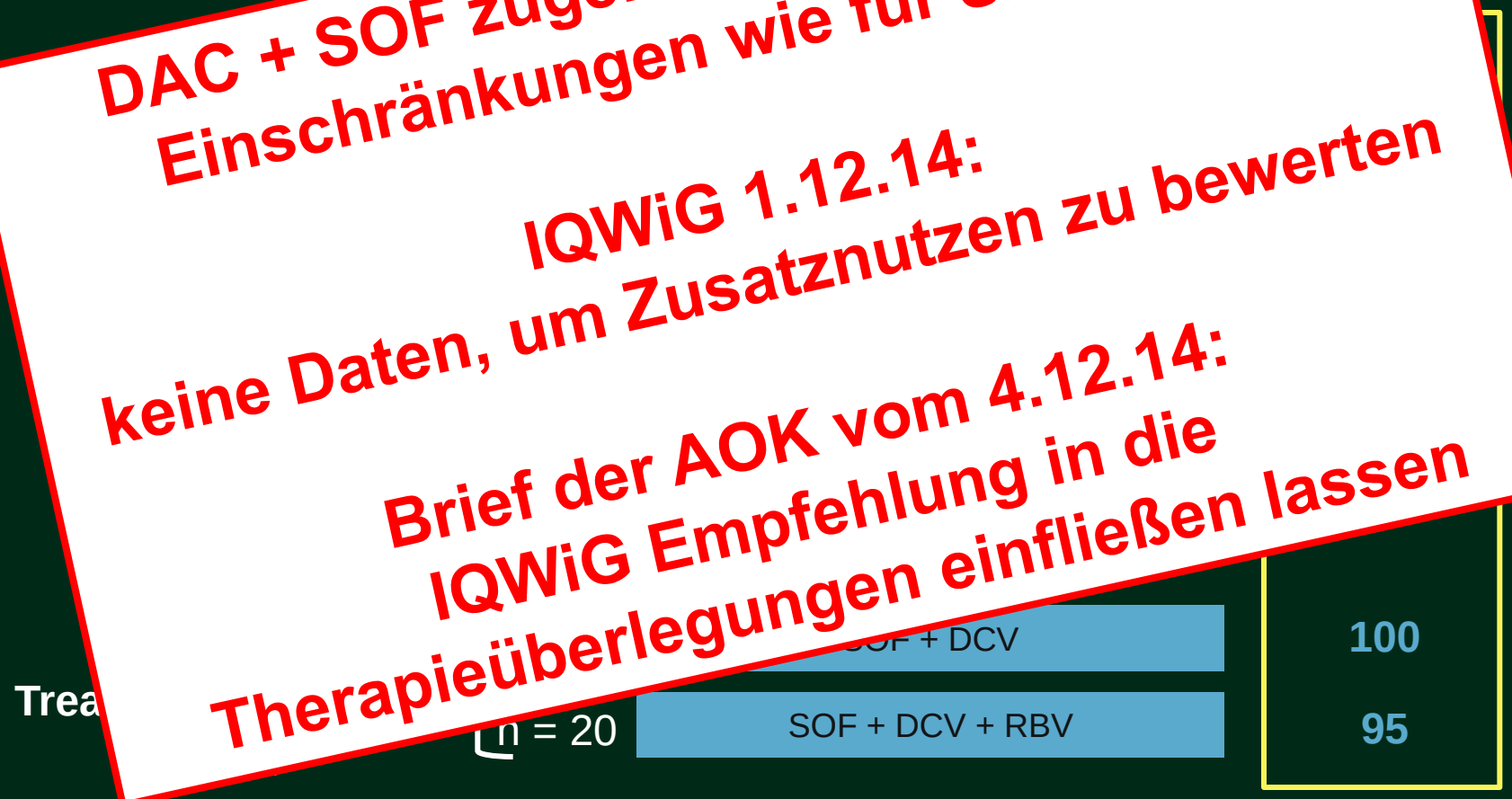
&

Sofosbuvir + Daclatasvir in Tx-Naive Pts and PI Failures With GT1 HC

DAC + SOF zugelassen für GT1-4 ohne Einschränkungen wie für SIM + SOF

IQWiG 1.12.14:
keine Daten, um Zusatznutzen zu bewerten

Brief der AOK vom 4.12.14:
IQWiG Empfehlung in die Therapieüberlegungen einfließen lassen



Sulkowski MS, et al. N Engl J Med. 2014;370:211-221.

Die GBA-Entscheidung im Februar 2015…

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir

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):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose), Genotyp 1:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir (ggf. + 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.

Ledipasvir und Sofosbuvir

3 x 22.261 € ≈ 66.782 € (12 Wochen)

Sofosbuvir + Ledipasvir (SOF/LDV) (HARVONI)

Das Profil:

- **1 Tablette einmal täglich unabhängig von Mahlzeiten**
- **Nebenwirkungen: leichtes Unwohlsein oder Kopfweh (ca. 10 %)**
- **wenig Medikameten-Interaktionen**

FDA prescription information on HARVONI 2014

Harvonie® - Zulassungsstudien

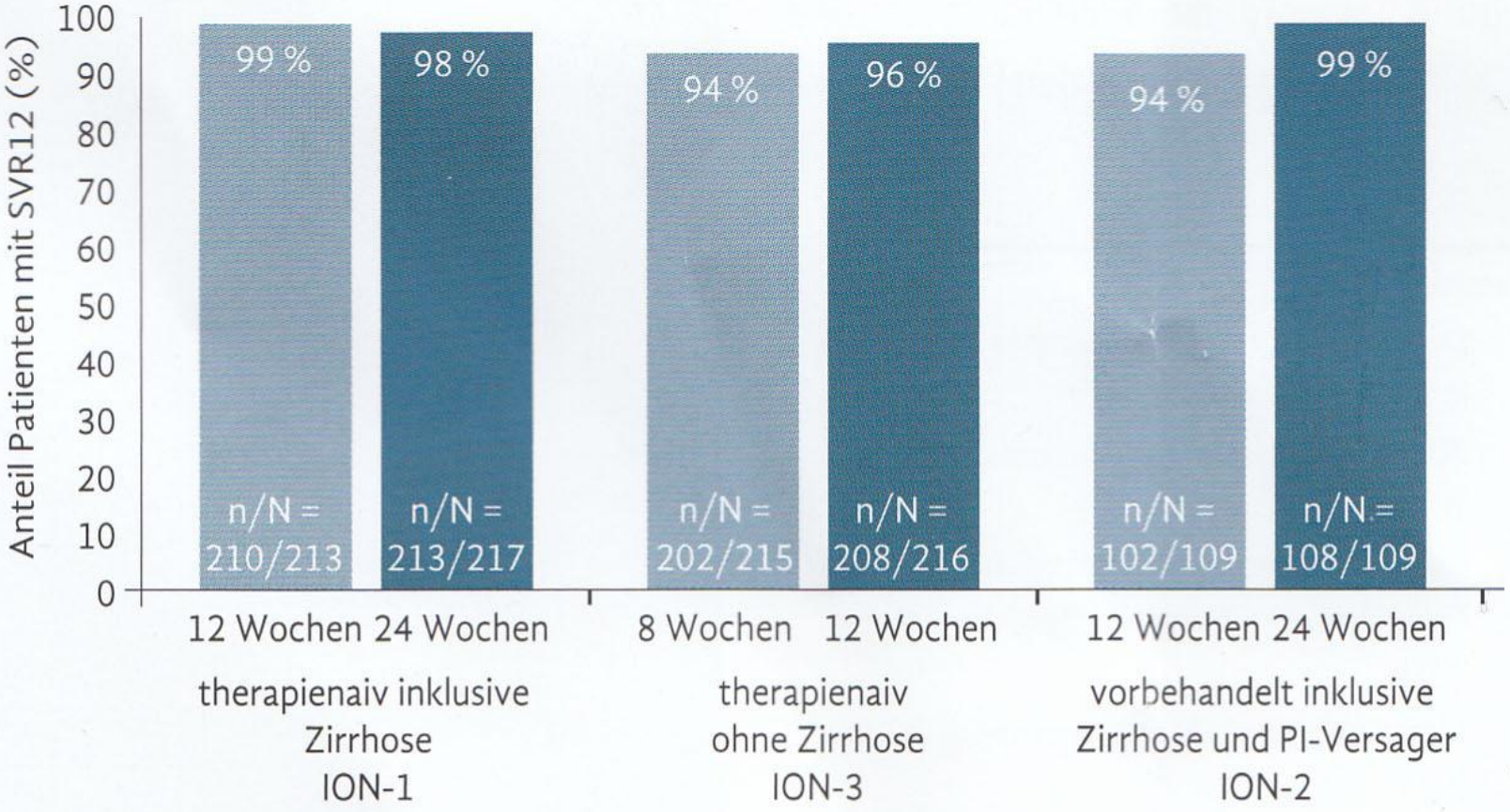
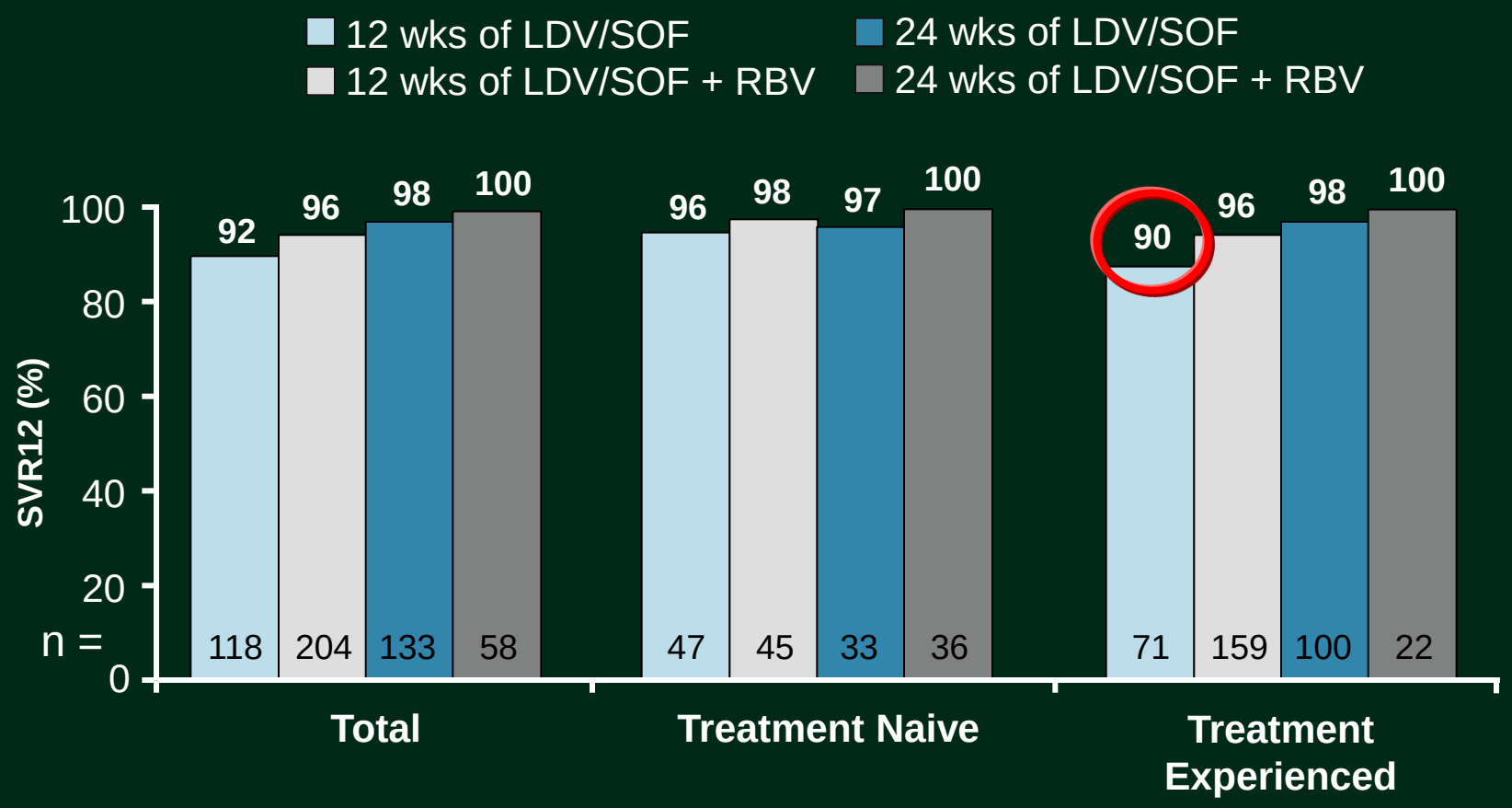


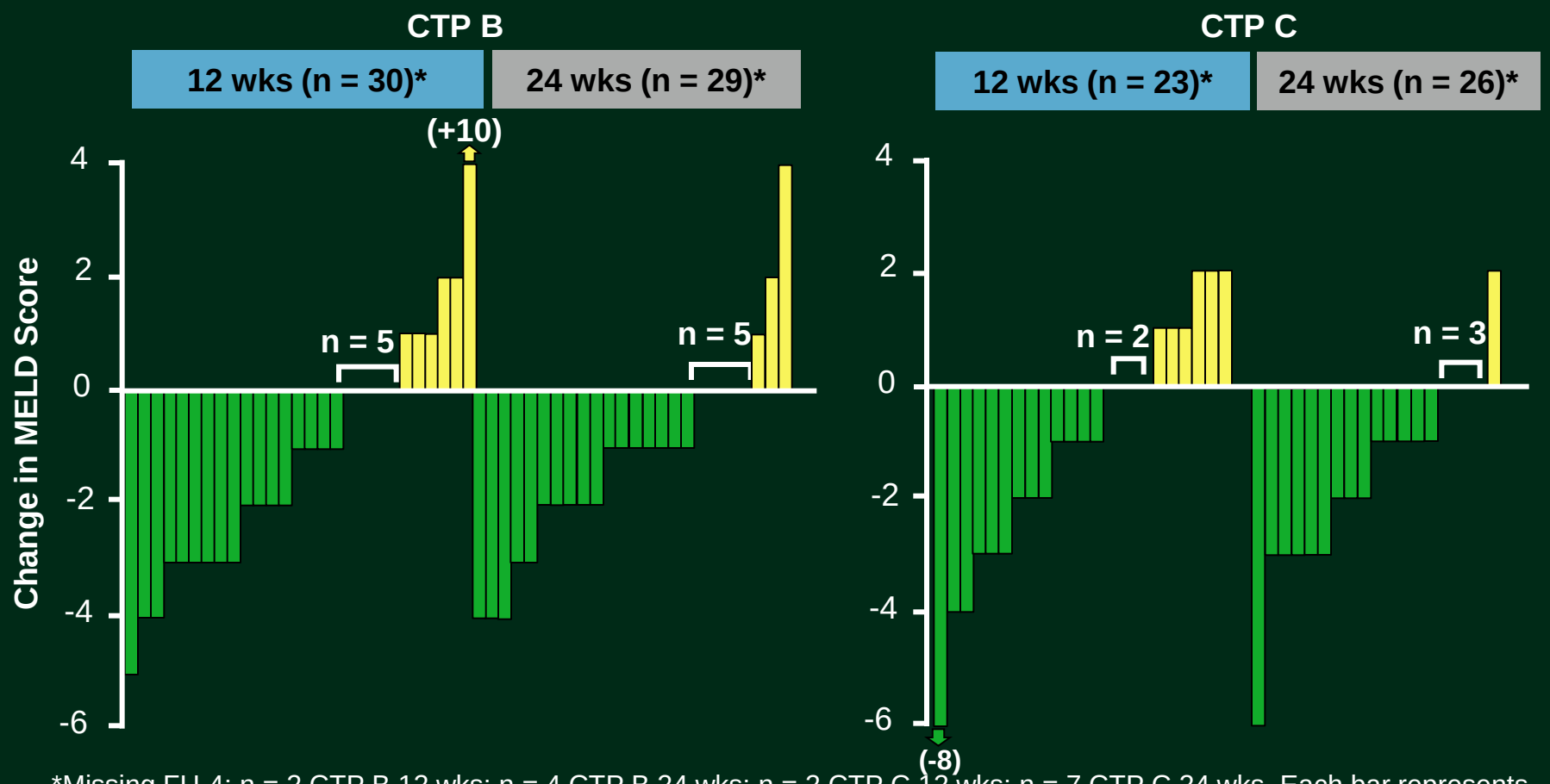
Abbildung 1 *HCV-Patienten Genotyp 1: Zusammenfassung der Wirksamkeitsrate von Ledipasvir/ Sofosbuvir aus den Studien ION 1,2 und 3.*

LDV/SOF Efficacy in Cirrhotics According to Treatment Experience, Duration, RBV



Bourlière M, et al. AASLD 2014. Abstract 82.

SOLAR-1: Change in MELD Score From BL to FU Wk 4 in Decompensated Cirrhosis



*Missing FU-4: n = 2 CTP B 12 wks; n = 4 CTP B 24 wks; n = 2 CTP C 12 wks; n = 7 CTP C 24 wks. Each bar represents 1 pt.

Flamm SL, et al. AASLD 2014. Abstract 239. Reproduced with permission.

Dosierung und Anwendung der AbbVie HCV-Therapie

	viekirax® (Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir)	exviera® (Dasabuvir)
Dosierung pro Tablette	12,5/75/50 mg	250 mg
Einnahme	1x täglich (QD) 2 - 0 - 0	2x täglich (BID) 1 - 0 - 1
55.950 €:		
Tagesblister (morgens orange, abends grün)		

in bestimmten Patientengruppen: + RBV (BID, körpergewichtsabhängig dosiert)

Fachinformationen viekirax® und exviera® (Stand: Januar 2015)

AbbVie 3 D Zulassungsstudien

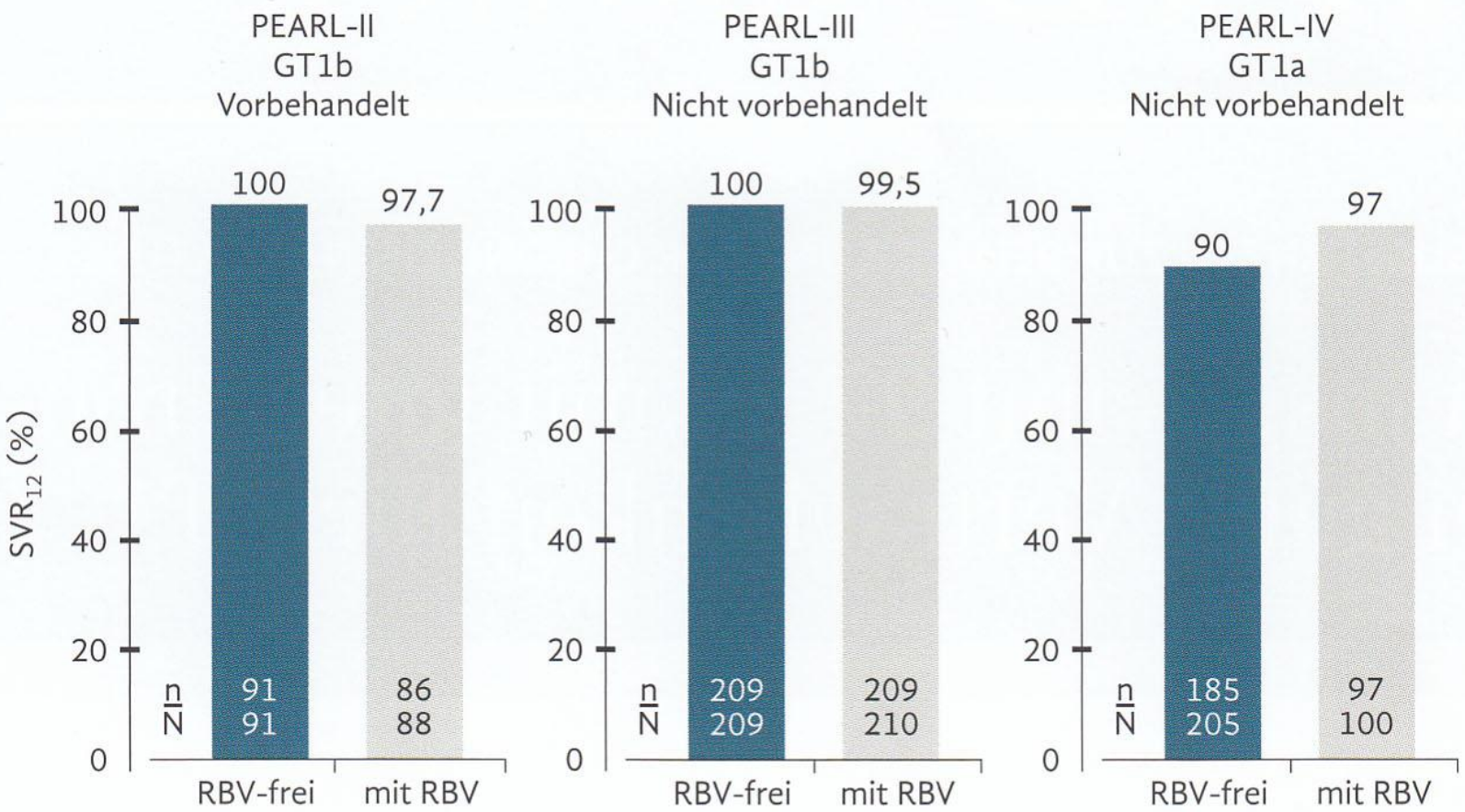
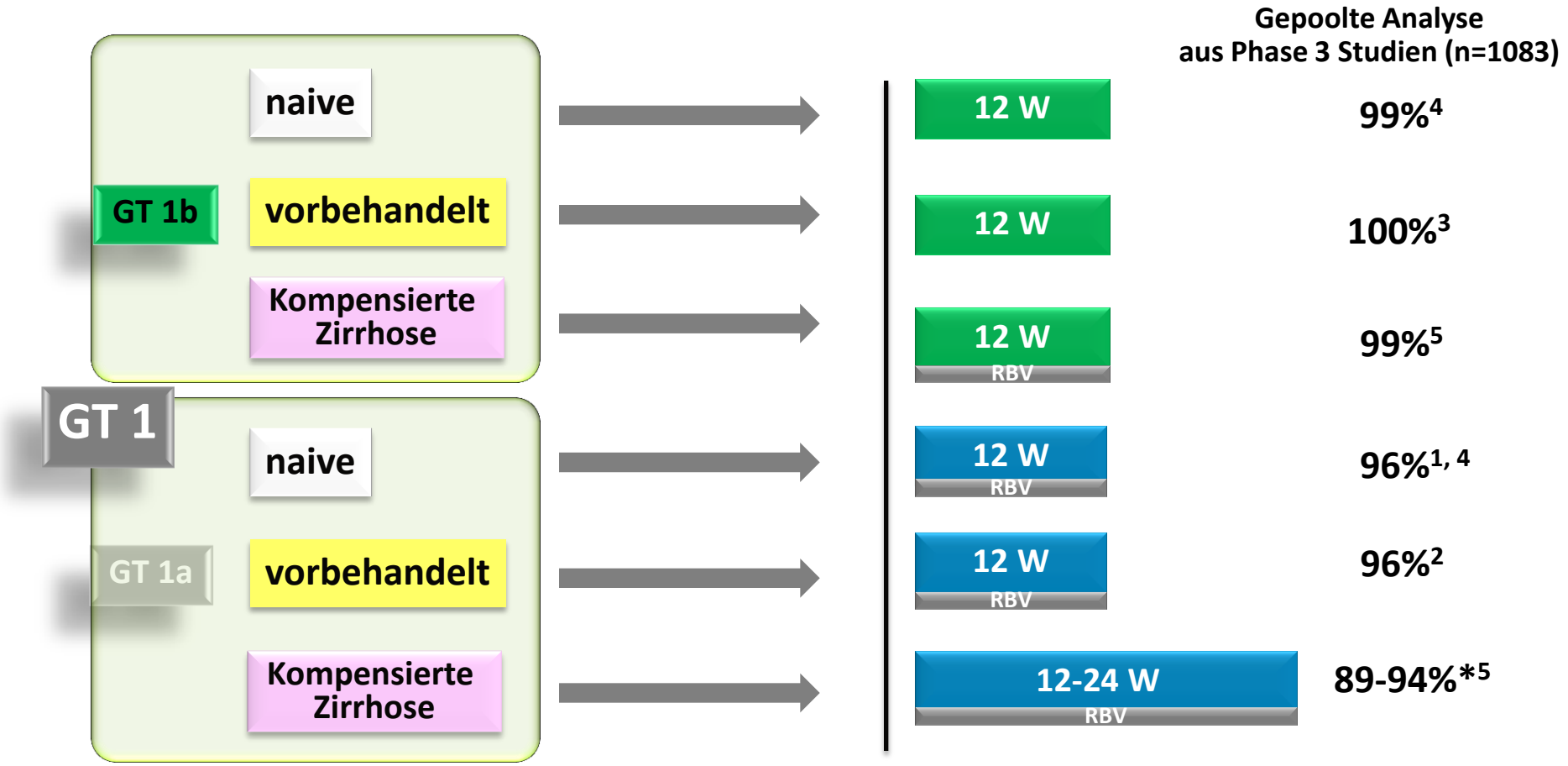


Abb. 1: SVR_{12}-Raten nicht vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit GT1a und GT1b (Studien PEARL-II, -III & -IV) [1, 2]

Zusammenfassung: viekirax + exviera +/- RBV bei GT1



* Klinische Studien weisen darauf hin, dass bei GT1a-Patienten mit Zirrhose und günstigen Ausgangswerten zu Therapiebeginn die Ergebnisse nach einer 12-wöchigen Behandlung wahrscheinlich mit denen nach einer 24-wöchigen vergleichbar sein werden

1. Feld JJ, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1315722; 2. Zeuzem S, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1401561;
3.Andreone P, *et al. Gastroenterology* 2014;146:S-159:929e; 4. Ferenci P, *et al. New Engl J Med* 2014; online DOI: 10.1056/NEJMoa1402338;
5. Poordad F, *et al. N Engl J Med* 2014. Online DOI:10.1056/NEJMoa1402869;

Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C

2-2015

Addendum zur Hepatitis C Leitlinie im Auftrag der folgenden Fachgesellschaften (2/15):

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)/ Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen (bng), Kompetenznetz Hepatitis / Deutsche Leberstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)/Berufsverband Deutscher Pathologen, Gesellschaft für Virologie (GfV), Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE), Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie (SGG), Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), Deutsche Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutsche Leberhilfe e.V.

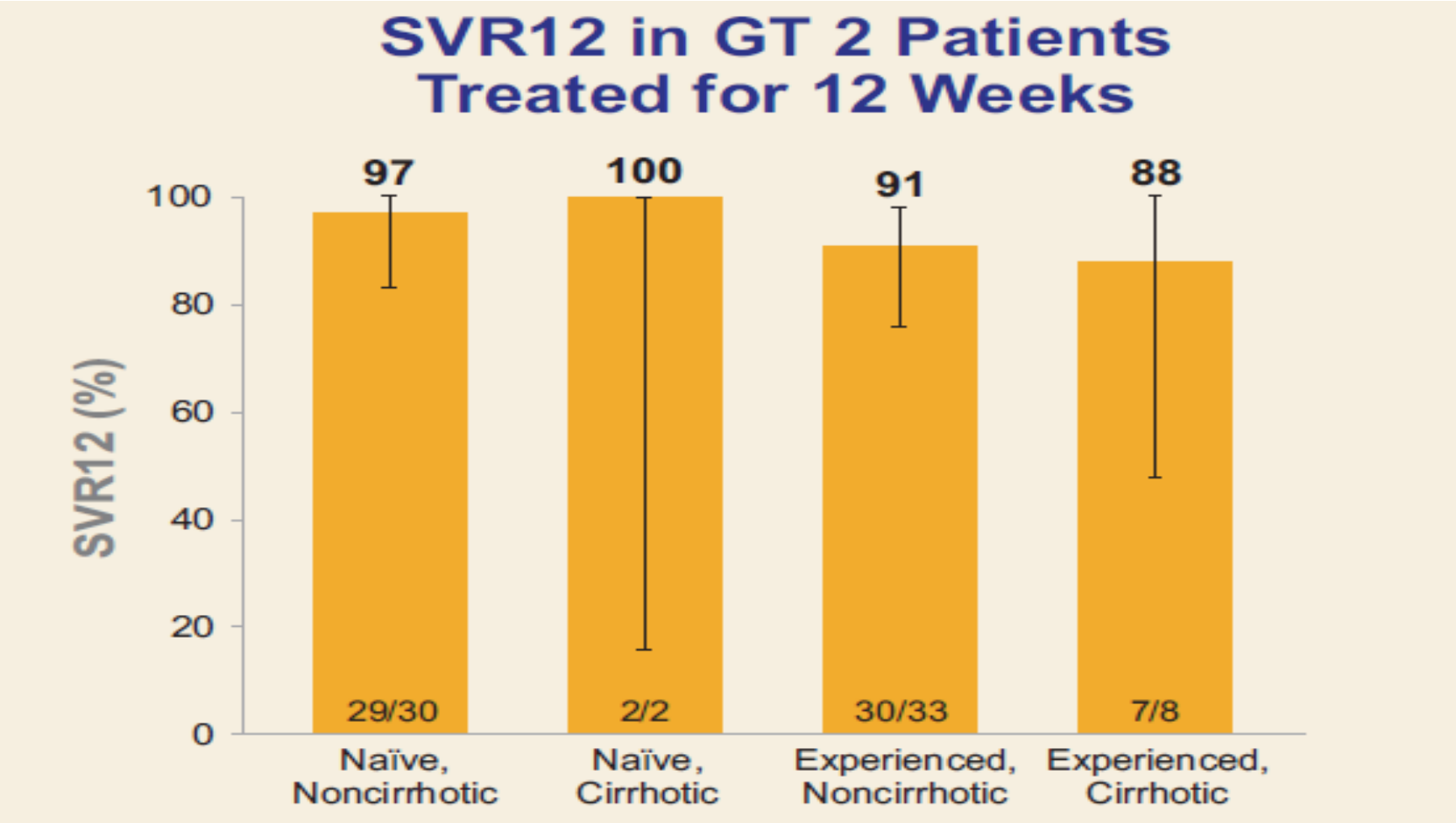
Christoph Sarrazin[1], Thomas Berg[2], Peter Buggisch[3], Matthias Dollinger[4], Holger Hinrichsen[5], Harald Hofer[6], Dietrich Hüppe[7], Michael Manns[8], Stefan Mauss[9], Jörg Petersen[3], Karl-Georg Simon[10], Ingo van Thiel[11], Heiner Wedemeyer[8], Stefan Zeuzem[1]

Addendum der DGVS-Leitlinien 2/2015 (im Druck)

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-1-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, des HCV Subtyps und viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen:

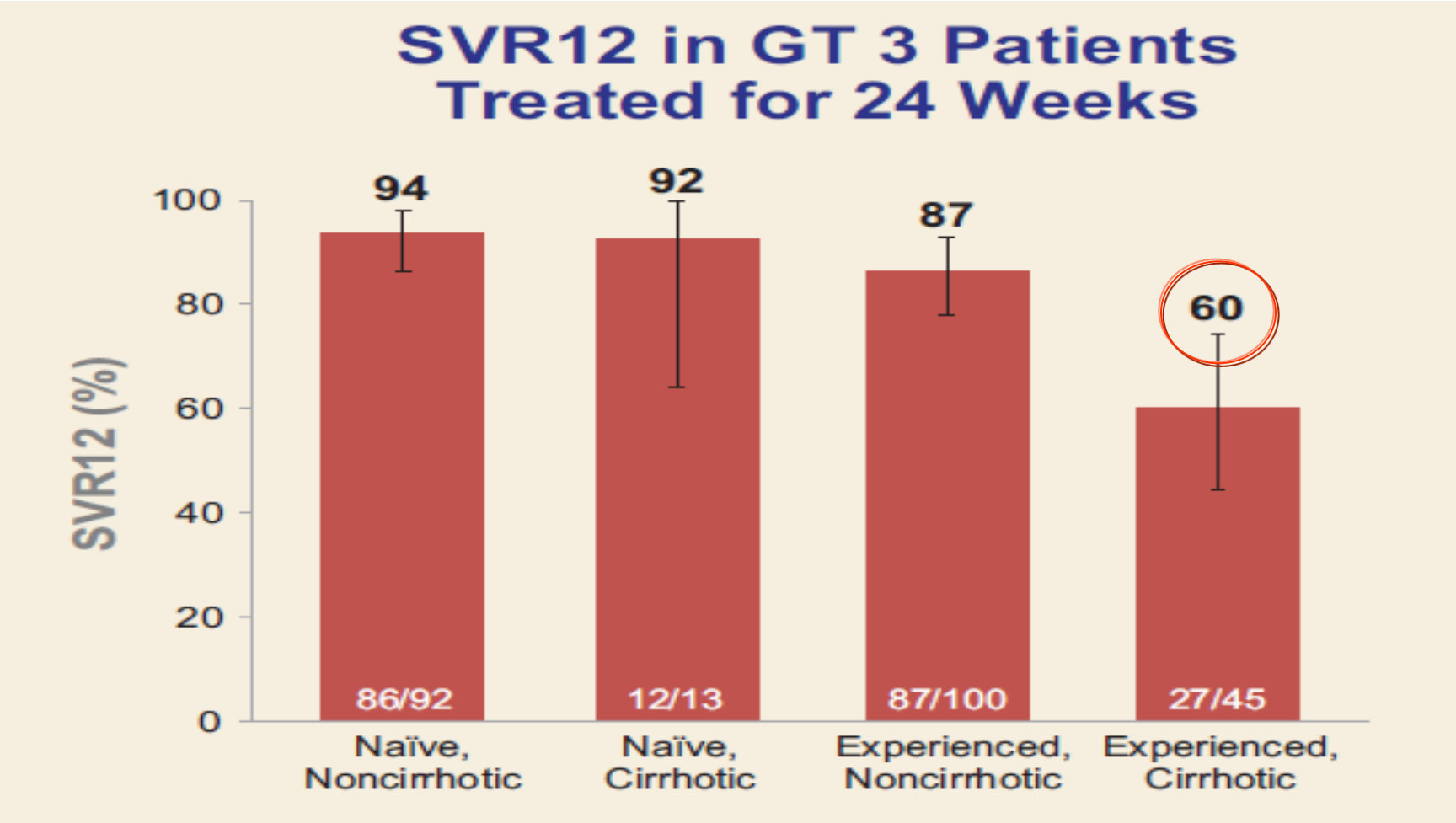
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 8, 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Paritaprevir/r plus Ombitasvir plus Dasabuvir +/- Ribavirin für 12 oder 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Simeprevir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad IIb)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir +/- Ribavirin für 12 bzw. 24 Wochen (Evidenzgrad IIb bzw. V; s.u.)*

Therapie HCV-Genotyp 2
(12 Wochen)



Zeuzem AASLD 2013, abstract 1085

Therapieverlängerung HCV-Genotyp 3
(24 Wochen)



Zeuzem AASLD 2013, abstract 1085

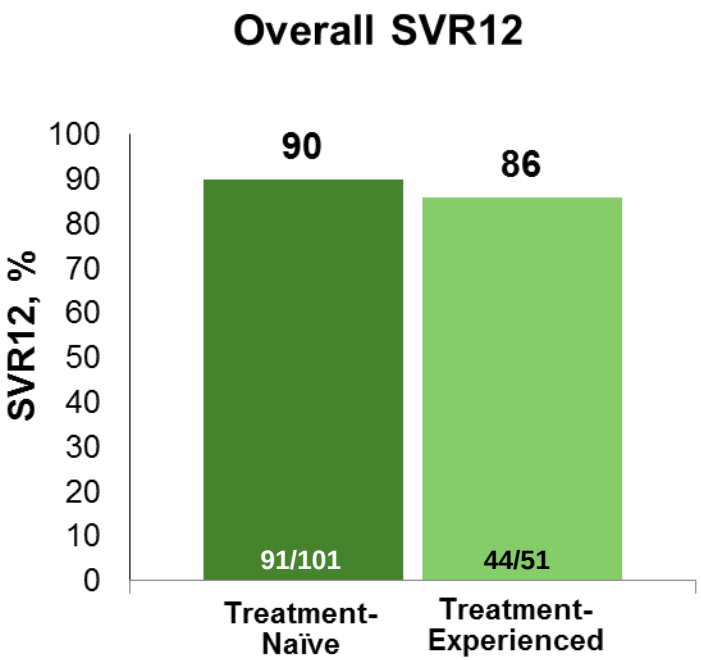
All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir and Sofosbuvir in Patients Infected With HCV Genotype 3: ALLY-3 Phase 3 Study

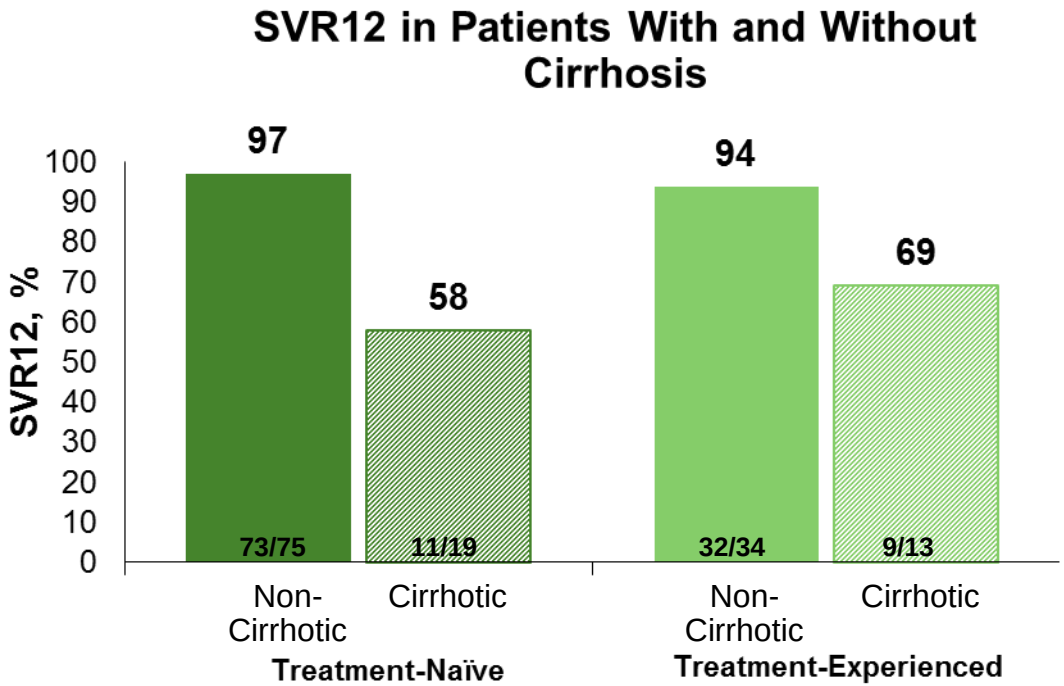
Nelson DR,[1] Cooper JN,[2] Lalezari JP,[3] Lawitz E,[4] Pockros P,[5] Freilich BF,[6] Younes ZH,[7] Harlan W,[8] Ghalib R,[9] Oguchi G,[10] Thuluvath P,[11] Ortiz-Lasanta G,[12] Rabinovitz M,[13] Bernstein D,[14] Bennett M,[15] Hawkins T,[16] Ravendhran N,[17] Sheikh AM,[18] Varunok P,[19] Kowdley KV,[20] Hennicken D,[21] McPhee F,[21] Rana K,[21] and Hughes EA[21] on behalf of the ALLY-3 Study Team

[1]University of Florida, Gainesville, FL; [2]Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA; [3]Quest Clinical Research, San Francisco, CA; [4]Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX; [5]Scripps Clinic, La Jolla, CA; [6]Kansas City Research Institute, Kansas City, MO; [7]Gastro One, Germantown, TN; [8]Asheville Gastroenterology Associates, Asheville, NC; [9]Texas Clinical Research Institute, Arlington, TX; [10]Midland Florida Clinical Research Center, DeLand, FL; [11]Mercy Medical Center, Baltimore, MD; [12]Fundación de Investigación de Diego, Santurce, Puerto Rico; [13]University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; [14]Hofstra North Shore-Long Island Jewish School of Medicine, Manhasset, NY; [15]Medical Associates Research Group, San Diego, CA; [16]Southwest CARE Center, Santa Fe, NM; [17]Digestive Disease Associates, Baltimore, MD; [18]Gastrointestinal Specialists of Georgia, Marietta, GA; [19]Premier Medical Group of Hudson Valley, Poughkeepsie, NY; [20]Swedish Medical Center, Seattle, WA; [21]Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ

The Liver Meeting® – AASLD 2014
Boston, MA November 7–11, 2014

SVR12 Results





- Relapse: n=16 (11/16 had cirrhosis)
- NS5A Y93H RAVs emerged at relapse in 9/16 patients

Nelson, AASLD, 2014, Oral #LB-3

Und dann der GBA…(19.02.2015)

d) Therapienaive Patienten (mit kompensierter Zirrhose) und therapieerfahrene Patienten, Genotyp 3:

Daclatasvir in Kombination mit Sofosbuvir + 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.

Aktuelle Leitlinie von DGVS und bng

Genotyp 2:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-2-Infektion wird in der Regel (siehe Erläuterung) folgende Therapieoption empfohlen:

- *Sofosbuvir und Ribavirin für 12 Wochen (Evidenzgrad Ib)*

Aktuelle Leitlinie von DGVS und bng

Genotyp 3:

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus und des Vortherapiestatus (siehe Erläuterungen) folgende Therapieoptionen empfohlen:

- *Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen (Evidenzgrad Ib)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Evidenzgrad Ib)*
- *Daclatasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenzgrad V)*
- *Ledipasvir plus Sofosbuvir plus Ribavirin für 24 Wochen bei Patienten mit Leberzirrhose (Evidenzgrad V)*

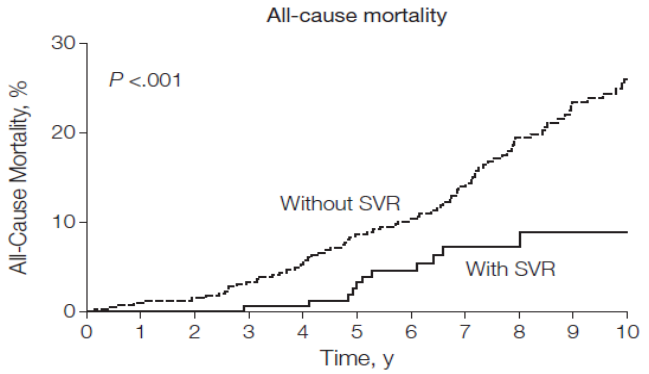
Welche „Krankheitslast“ geht von der chronischen Hepatitis C aus?

Beeinflussung des Verlaufs durch SVR

Europa / Kanada Multicenter (n=530 mit Ishak 4-6)

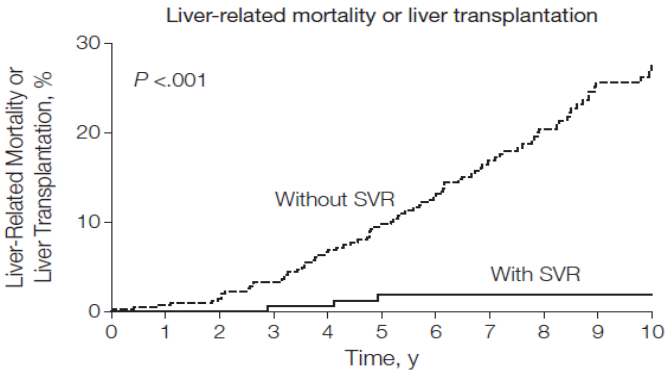
van der Meer et al., JAMA 2012

IFN-basierte Therapie 1990-2003 mit Verlauf 2010/2011



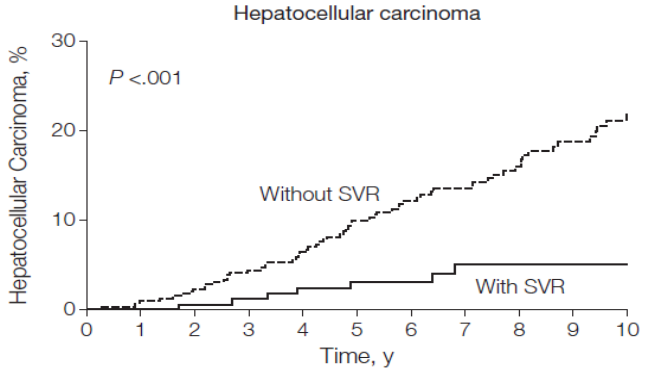
No. at risk

Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



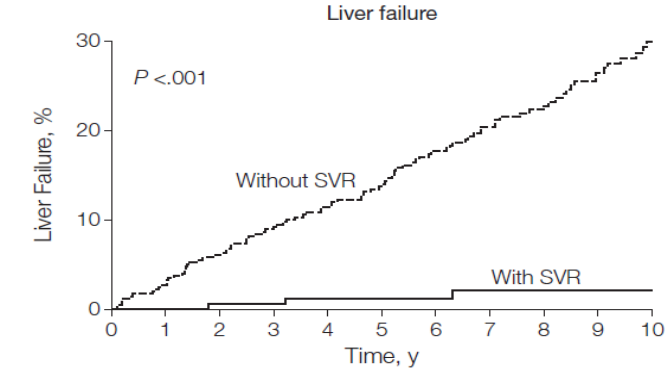
No. at risk

Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



No. at risk

Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27

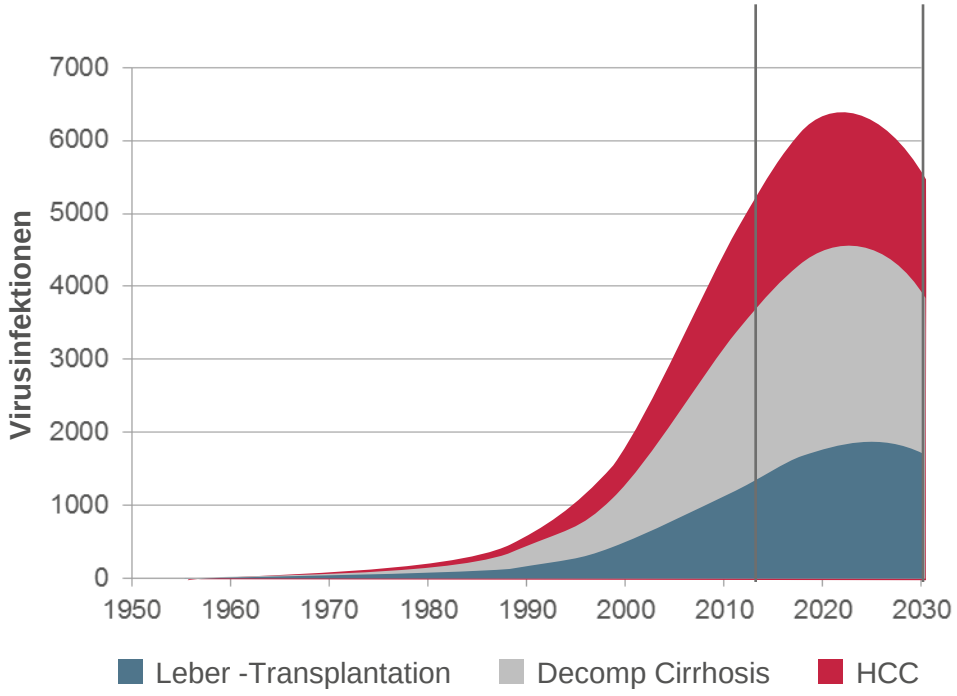


No. at risk

Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

Hepatitis C in Deutschland – Eine Erkrankung mit unterschätzen Folgen für die Gesellschaft

Folgekomplikationen –
Anzahl Patienten, Deutschland



Was kommt ab heute bis 2030 auf uns zu?

- Nach Schätzung von Experten werden ca. **104.000 Patienten** wegen der **HCV-Folgekomplikationen** behandelt werden müssen
- Es werden mehr als **26.000 Menschen** an den Folgen von HCV **sterben**

Die **Kosten** für die Behandlung dieser Komplikationen werden bei ca. **2,5 Milliarden €** für die GKV liegen

Quellen:
Razavi H. et al.: The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today‘s treatment paradigm. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 34–59 doi:10.1111
Stahmeyer J.T. et al.: Cost-effectiveness of Triple Therapiy with Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Patients in Germay. Journal of Health Economics and Outcomes Research, 2013, 1 (3): 239-53 (für GKV-Kosten zur Behandlung der Folgekomplikationen)

Vermeidung der Welle an Folgekomplikationen ist ab sofort möglich, durch Elimination von HCV

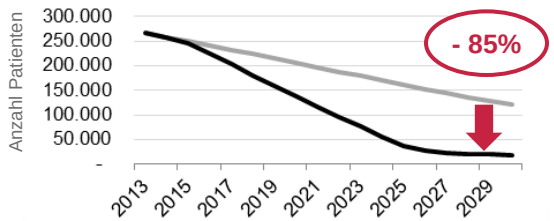
Expertenmodell für Deutschland

Durch eine Steigerung der Anzahl der behandelten Patienten von 10.000 p.a. auf 20.000 p.a. und durch neue Therapieoptionen kann viel erreicht werden.

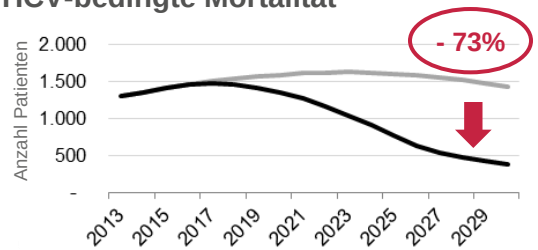
Bisher verfügbare Therapien

Sovaldi® / Harvoni® Szenario

Gesamtprävalenz

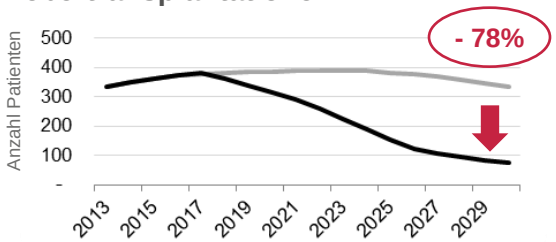


HCV-bedingte Mortalität

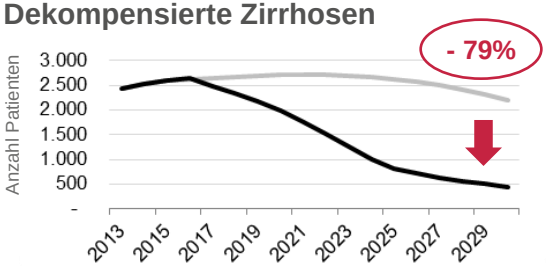


Folgekomplikationen:

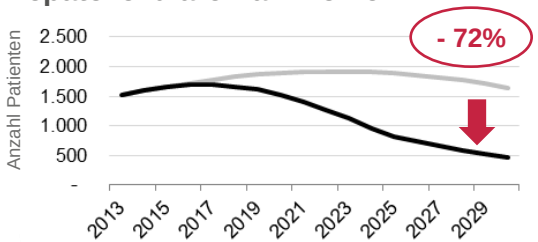
Lebertransplantationen



Dekompensierte Zirrhosen



Hepatozelluläre Karzinome



Quellen :

Wedemeyer H. et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 60–89 doi:10.1111

http://www.kbv.de/html/newsletter/1150_12036.php, 23.10. 2014

Deutsches Ärzteblatt 21.11.2014

ARZNEIMITTEL

Fragwürdige Preispolitik der Industrie

Mondpreis oder seriös kalkuliert? Die Zulassung von Sofosbuvir zur Therapie von Hepatitis C mit Kosten in Höhe von 60 000 bis 120 000 Euro je Patient hat die Diskussion über angemessene Arzneimittelpreise neu entfacht.

In der Bibel ist Gilead ein Ort der Verheißung. Im Hier und Jetzt ist Gilead ein Pharmaunternehmen, werden. Denn bislang haben sich die Hersteller bei ihrer Preisbildung immer auch am therapeutischen Um-

Foto: mauritius

…und Bundesgesundheitsminister H. Gröhe (CDU) im Handelsblatt

(15.September 2014)

„ Der Missbrauch der Marktmacht einzelner Unternehmer zulasten der Versicherungs-gemeinschaft ist nicht akzeptabel“

Therapiekosten Genotyp 1 a/b („Price per cure!“)

(real kalkuliert, keine Rabattverträge, zT gerundet Stand 3-2015)

• SOF/LEDIPASVIR 8 Wochen	44.521 €:	50.457 €* / SVR
• SOF/LEDIPASVIR 12 Wochen	66.782 €:	75.202 €* / SVR
• SOF/LEDIPASVIR 24 Wochen	133.564 €:	149.404 €* / SVR
• „AbbVie 3 D“ o. Riba für 12 Wochen	55.950 €:	63.166 €* / SVR
• „AbbVie 3 D“ o. Riba für 24 Wochen	111.900 €:	125.333 €* / SVR
• SOF/SMV für 12 Wochen	53.566/28.078 €:	91.715 €* / SVR
• SOF/DCV für 12 Wochen	53.566/39.975 €:	104.934 €* / SVR
• SOF/DCV für 24 Wochen	107.130/79.950 €:	208.866 €* / SVR
• SOF/Riba für 24 Wochen:	107.130/4.584 €:	125.128 €* / SVR

* > 90 % SVR + 1.000 € allgemeine Behandlungskosten

Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Herne **Dr. med. Dietrich Hüppe**

Was kann der Patient noch tun?

Deutsche Leberstiftung

Kaffee ist gut
für die Leber