



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
SGB V**

Sofosbuvir/Velpatasvir

Vom 1. April 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	29
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	45
5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	59
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	66
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	70
D.	Anlagen	75
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	75
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	81

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa) wurde am 01.08.2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. August 2020 hat Epclusa die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 21.09.2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir mit dem neuen Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre, eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit

das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sofosbuvir/Velpatasvir (Eplusa) gemäß Fachinformation

Eplusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

Eplusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir

- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zu 1.

Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Sofosbuvir und die Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.

Zu 2.

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Zu 3.

Im Anwendungsgebiet „chronische Hepatitis C“ liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor: Ein Beschluss für Sofosbuvir vom 21. Januar 2021, sowie ein Beschluss zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Januar 2021.

Zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. Beispielsweise kann bei Kindern mit schwerem symptomatischem Verlauf eine Therapie mit (Peg)Interferon und Ribavirin angezeigt sein. In den Leitlinien wird empfohlen, Patienten in der vorliegenden Altersgruppe gemäß der Empfehlungen im Erwachsenenalter mit DAA zu therapieren.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für Patienten mit Chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 12 Jahren beobachtendes Abwarten aufgrund fehlender geeigneter Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, da die einzige zugelassene Therapieoption PEG-IFN plus RBV in der vorliegenden Altersgruppe gemäß der aktuellen LL-Empfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen wird.

Auf Basis der Leitlinienempfehlung zugunsten der Behandlung mit DAAs und aufgrund der am 21.01.21 gefassten Beschlüsse zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6), und zu Sofosbuvir plus Ribavirin bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3), bei denen jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt wurde, kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten der vorliegenden Altersgruppe beobachtendes Abwarten als gleichermaßen zweckmäßig wie die Behandlung mit DAAs eingestuft wird. Der G-BA erachtet es daher als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Die Behandlung mit DAAs wird als sachgerecht angesehen und eine Unterteilung der Patientenpopulationen nach Genotyp – entsprechend des jeweils festgestellten Zusatznutzens – vorgenommen, und die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend bestimmt.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zu. 1

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Patienten nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen. Sofosbuvir ist bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 2 und 3 in Kombination mit Ribavirin zugelassen. Glecaprevir/Pibrentasvir ist bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1 bis 6 zugelassen.

Zu. 2

Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Zu. 3

Im Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoff-kombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Im Anwendungsgebiet für adoleszente Patienten liegt ein Beschluss zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018, ein Beschluss zu Sofosbuvir vom 5. April 2018 und ein Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir vom 17. Oktober 2019 vor. Dabei wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa festgestellt; für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 konnte dagegen kein Zusatznutzen für Ledipasvir/Sofosbuvir gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa anerkannt werden. Für Sofosbuvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Ribavirin plus Peginterferon alfa bzw. gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt. Für Glecaprevir/Pibrentasvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten sowohl mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 als auch mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin als nicht belegt festgestellt.

Zu. 4

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden

Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir (plus Ribavirin), Ledipasvir/Sofosbuvir sowie Glecaprevir/Pibrentasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. Demnach stellt bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der für Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir festgestellte Zusatznutzen in den entsprechenden Patientengruppen (Infektion mit Genotyp 2 oder 3 bzw. Genotyp 1, 4, 5, oder 6) berücksichtigt. Darüber hinaus stellt Glecaprevir/Pibrentasvir – auch laut Einschätzung der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ – eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche ebenfalls hohe SVR-Raten (Sustained virological response) zeigt und für alle Genotypen eingesetzt werden kann.

Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden. Der Empfehlung gegen den Einsatz der Interferone folgen auch die schriftlichen Einschätzungen der Fachgesellschaften sowie der AkdÄ.

Daher wurde für Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6) Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Beide Therapieoptionen stellen dabei zwei gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen dar.

Für Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3) wurde Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch hier sind die beiden beschriebenen Therapiealternativen gleichermaßen zweckmäßig.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir wie folgt bewertet:

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zusatznutzen nicht belegt

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren Ergebnisse einer Teilpopulation (n=73) der Studie 1143 vor. Dabei handelt es sich um eine offene, multizentrische, einarmige Studie zur Untersuchung von Sofosbuvir/Velpatasvir bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit chronischen Hepatitis-C-Infektionen. Da die Dosierung in der Studie alters- und nicht körperlsgewichtsadjustiert war, wurde die Behandlung bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die bereits > 30 kg wogen, unterdosiert. Dies betraf 28 der 73 Kinder (38,4 %). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass sich die beschriebene Unterdosierung nicht relevant auf die Studienergebnisse auswirkt. In der relevanten Teilpopulation waren überwiegend Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=56) eingeschlossen. Des Weiteren waren 11 Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 3, 2 Patienten mit Genotyp 2, 4 Patienten mit Genotyp 4 sowie kein Patient mit Infektionen vom Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen.

In der Studie wurde die Mortalität, das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen Patienten in der Studie 1143 unter Sofosbuvir/Velpatasvir bei 68 von 73 (93,2 %) Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie 1143 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 und SVR 24 von 95-100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 und SVR 24 von 94,4 -100% beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Große Effekte gegenüber der Neubestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie 1143 mittels PedsQL 4.0 SF15 (Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Short Form 15) zu Studienbeginn und 24 Wochen nach Therapieende erhoben. Das Instrument umfasst 15 Fragen zu den Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es ergibt sich für die gesamte Teilpopulation eine Änderung im Studienverlauf um 4,2 Punkte im Gesamtscore. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar.

Nebenwirkungen

In der Studie 1143 traten jeweils zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und zwei Abbrüche wegen unerwünschten Ereignissen auf.

Gesamtbewertung / Fazit

Die vorgelegte einarmige Studie 1143 ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) bzw. 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende wurde in der Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen Patienten in der Studie 1143 unter Sofosbuvir/Velpatasvir bei 68 von 73 (93,2 %) Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Studie 1143 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin.

Es traten keine Todesfälle, und nur zwei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie zwei unerwünschte Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Die vorliegenden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht ausreichend interpretierbar.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zusatznutzen nicht belegt

- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zusatznutzen nicht belegt

Begründung:

Da der pharmazeutische Unternehmer für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion keine Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patienten nicht belegt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C legt der pharmazeutische Unternehmer Daten aus einer offenen, multizentrischen, einarmigen Studie vor. Im Dossier leitet der pharmazeutische Unternehmer den Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten ab.

Aufgrund der am 21.01.21 gefassten Beschlüsse zu Ledipasvir/Sofosbuvir bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6), und zu Sofosbuvir plus Ribavirin bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3), bei denen jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgestellt wurde, erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen. Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber einer Therapie mit Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotypen 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin (Genotypen 2 oder 3) bei Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C treffen zu können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Sofosbuvir/Velpatasvir mit der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses für Patientenpopulationen a) und b) bis zum 1. Oktober 2021 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sofosbuvir/Velpatasvir erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sofosbuvir/Velpatasvir aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Epclusa mit dem Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir.

Sofosbuvir/Velpatasvir ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden.

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):
- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):
- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Patientenpopulation a) und b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie 1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Der Beschluss für die Patientenpopulationen a) und b) ist befristet bis 1. Oktober 2021.

Patientenpopulation c) und d)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion wurden keine Daten vorlegt.

Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelte die Zahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut übermittelten Meldedfälle. Aufgrund dieses Vorgehens wird die geschätzte Patientenzahl als plausibel angesehen, da davon auszugehen ist, dass so gut wie alle Jugendlichen mit Hepatitis-C-Infektion aufgrund der Meldepflicht erfasst werden. Dennoch verbleiben Unsicherheiten bezüglich ggf. geheilter und noch nicht diagnostizierter Patienten.

Insgesamt wird die Anzahl in der Größenordnung als plausibel eingeschätzt, jedoch bestehen Unsicherheiten, da insbesondere die Herleitung der Anzahl der Jugendlichen auf eigenen Annahmen ohne Quellenangaben basiert. Des Weiteren erfolgt keine Unterscheidung der Teilpopulationen in der Kalkulation zur Anzahl jugendlicher Patienten.

2.3 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 Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion erfahrenen Fachärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2021).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1, 4-6 ohne Zirrhose

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 1, 4-6 mit Zirrhose
Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 2 mit Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 2 ohne Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 2 mit Zirrhose
Glecaprevir/ Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sofosbuvir/ Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Patientenpopulation b: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)				
Sofosbuvir +	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir +	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Patientenpopulation c: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Patientenpopulation d: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)				
Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ribavirin	2 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Sofosbuvir + Ribavirin	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Ribavirin	2 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg (für Patienten im Alter von 6 Jahren) bzw. 47,1 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) und 67 kg (im Alter von 17 Jahren) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir/ Velpatasvir	200 mg/50 mg -	200 mg/50 mg -	1 x 200 mg/50 mg -	84	84 x 200 mg/50 mg -
	400 mg/100 mg	400 mg/100 mg	1 x 400 mg/100 mg		84 x 400 mg/100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)					
Ledipasvir / Sofosbuvir	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	56	56 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		56 x 90 mg/400 mg
	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	84	84 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		84 x 90 mg/400 mg
	45mg/ 200 mg -	45mg/ 200 mg -	1 x 45mg/200 mg -	168	168 x 45mg/ 200 mg -
	90 mg/400 mg	90 mg/ 400 mg	1 x 90 mg/400 mg		168 x 90 mg/400 mg
Patientenpopulation b: Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)					
Sofosbuvir +	200 mg- 400 mg	200 mg- 400 mg	1 x 200 mg- 1 x 400 mg	84	84 x 200 mg- 84 x 400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 160 mg und 200 mg	15 mg/ kg = 360 mg -	1 x 200 mg + 1 x 160 mg	84	84 x 360 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/kg = 640 mg	2 x 320 mg		84 x 640 mg
Sofosbuvir +	200 mg- 400 mg	200 mg- 400 mg	1 x 200 mg- 1 x 400 mg	168	168 x 200 mg - 168 x 400 mg
Ribavirin	7,5 mg/kg = 160 mg und 200 mg 7,5 mg/kg = 320 mg	15 mg/ kg = 360 mg - 15 mg/kg = 640 mg	1 x 200 mg + 1 x 160 mg 2 x 320 mg	168	168 x 360 mg - 168 x 640 mg
Patientenpopulation c: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)					
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	56	56 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	84	84 x 90 mg/400 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg/400 mg	90 mg/400 mg	1 x 90 mg/400 mg	168	168 x 90 mg/400 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 300 mg / 120 mg	56	168 x 300 mg / 120 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 300 mg / 120 mg	84	252 x 300 mg / 120 mg
Patientenpopulation d: Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)					
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	84	84 x 400 mg
Ribavirin	200 mg – 600 mg	600 mg - 1.000 mg	3 x 200 mg - 5 x 200 mg	84	252 x 200 mg - 420 x 200 mg
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	168	168 x 400 mg
Ribavirin	200 mg – 600 mg	600 mg - 1.000 mg	3 x 200 mg - 5 x 200 mg	168	504 x 200 mg - 840 x 200 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	56	168 x 100 mg / 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	84	252 x 100 mg / 40 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg / 40 mg	112	336 x 100 mg / 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir/ Velpatasvir	28 FTA	9.996,71 €	1,77 €	0,00 €	9.994,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Glecaprevir / Pibrentasvir	84 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ledipasvir / Sofosbuvir	28 FTA	14.995,06 €	1,77 €	0,00 €	14.993,29 €
Ribavirin 200 mg ²	84 FTA	385,07 €	1,77 €	17,75 €	365,55 €
Ribavirin 40 mg/ml	100 ml LSE	133,09 €	1,77 €	6,76 €	124,56 €
Sofosbuvir 200 mg und 400 mg	28 FTA	14.349,04 €	1,77 €	0,00 €	14.347,27 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; LSE = Lösung zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tabax: 15. März 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen

² Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Die HCV-RNA-Testung ist nicht aufgeführt, weil davon auszugehen ist, dass diese regelhaft bei allen aktiven Therapien anfällt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 21. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. September 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. März 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Februar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2021 8. Februar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2021 3. März 2021 17. März 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. April 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet:
Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre)**

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung eines Beschlusses vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 28.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Sofosbuvir/Velpatasvir

Beschluss vom: 1. April 2021

In Kraft getreten am: 1. April 2021

BAnz AT 11.05.2021 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2020):

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.04.2021):

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin
oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie 1143 (Non-RCT ,1-armige Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Patientenpoulation a) und b))

- a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)
- b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)		
Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor
Morbidität	n. b.	Keine vergleichenden Daten; Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)		
Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor
Morbidität	n. b.	Keine vergleichenden Daten; Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Mortalität

Studie 1143 Endpunkt-kategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität				
Gesamt mortalität ¹⁾	73	0 (0)	45	0 (0)

Morbidität

Studie 1143 Endpunkt-kategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidität				
SVR12 ²⁾	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)
SVR24 ²⁾	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 1143 Endpunkt-kategorie Endpunkt	SOF/VEL					
	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)			Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)		
	N ³⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MWb (SD) ⁴⁾	N ³⁾	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MWb (SD) ⁴⁾
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL (Gesamtscore, patienten- berichtet) ⁵⁾	69	77,9 (13,3)	4,2 (13,7)	45	78,9 (12,0)	0,9 (12,8)

Nebenwirkungen

Studie 1143 Endpunkt-kategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis <12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen				
UEs (ergänzend dargestellt)	73	59 (80,8)	45	37 (82,2)
SUEs ⁶⁾	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)
Abbruch wegen UEs	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)

- 1) wurde über SUE erfasst
- 2) Ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.
- 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- 4) Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wurde der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert.
- 5) Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.
- 6) Bei den beiden Ereignissen handelt es sich um die die PTs Obstipation und akustische Halluzination, wobei letzteres zum Therapieabbruch führte. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Angaben auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen oder 24 Wochen basieren.

FU: Follow-up; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir

c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor

Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

ca. 40 Patienten

c) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

d) Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

ca. 80 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungs-behörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Epclusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2021): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion erfahrenen Fachärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir	29.984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir	29.986,58 € - 89.959,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir	29.984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43.041,81 €
Ribavirin 12 Wochen	941,67 € - 1.674,09 €
Gesamt:	43.983,48 € - 44.715,90 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86.083,62 €
Ribavirin 24 Wochen	1.883,35 € - 3.348,17 €
Gesamt:	87.966,97 € - 89.431,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

c) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir	29.984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir / Sofosbuvir 8 Wochen	29.986,58 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 12 Wochen	44.979,87 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 24 Wochen	89.959,74 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen	29.986,58 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen	44.979,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

d) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir	29.984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43.041,81 €
Ribavirin 12 Wochen	1.096,65 € - 1.827,75 €
Gesamt:	44.138,46 €- 44.869,56 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86.083,62 €
Ribavirin 24 Wochen	2.193,30 € - 3.655,50 €
Gesamt:	88.276,92 €- 89.739,12 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen	29.986,58 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen	44.979,87 €
Glecaprevir / Pibrentasvir 24 Wochen	59.973,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation a) und b) ist bis zum 1. Oktober 2021 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sofosbuvir/Velpatasvir
(neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre)**

Vom 1. April 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. April 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung eines Beschlusses vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 28.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Sofosbuvir/Velpatasvir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. August 2020):

Eplclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. April 2021):

Eplclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 bis unter 18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

– Ledipasvir/Sofosbuvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

– Sofosbuvir plus Ribavirin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

– Ledipasvir/Sofosbuvir

oder

– Glecaprevir/Pibrentasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



d) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

– Sofosbuvir plus Ribavirin

oder

– Glecaprevir/Pibrentasvir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie 1143 (Non-RCT ,1-armige Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Patientenpopulation a und b)

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Morbidität	n. b.	Keine vergleichenden Daten; Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3)

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Morbidität	n. b.	Keine vergleichenden Daten; Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zVT
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Studie 1143 Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Mortalität

Gesamt mortalität ¹	73	0 (0)	45	0 (0)
--------------------------------	----	-------	----	-------

Morbidität

Studie 1143 Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Morbidität

SVR12 ²	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)
SVR24 ²	73	68 (93,2)	45	42 (93,3)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie 1143 Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL					
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)			Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)		
	N ³	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MWb (SD) ⁴	N ³	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 MWb (SD) ⁴

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL (Gesamtscore, patientenberichtet) ⁵	69	77,9 (13,3)	4,2 (13,7)	45	78,9 (12,0)	0,9 (12,8)
--	----	-------------	------------	----	-------------	------------

Nebenwirkungen

Studie 1143 Endpunktkategorie Endpunkt	SOF/VEL			
	Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre)		Ergänzend dargestellt: Kohorte 2 (6 bis < 12 Jahre; ≥ 17 bis < 30 kg Körpergewicht)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)

Nebenwirkungen

UEs (ergänzend dargestellt)	73	59 (80,8)	45	37 (82,2)
SUEs ⁶	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)
Abbruch wegen UEs	73	2 (2,7)	45	2 (4,4)

1 wurde über SUE erfasst

2 Ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

4 Bei fehlenden Werten zur FU-Woche 24 wurde der letzte verfügbare Wert nach Beendigung der Behandlung imputiert.

5 Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

6 Bei den beiden Ereignissen handelt es sich um die die PTs Obstipation und akustische Halluzination, wobei Letzteres zum Therapieabbruch führte. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, ob diese Angaben auf einem Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen oder 24 Wochen basieren.

FU: Follow-up; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL 4.0 SF15: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 Short Form 15; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 bzw. SVR24: dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis; VEL: Velpatasvir



c) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

d) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Es wurden keine Daten vorgelegt.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

a) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

b) Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

ca. 40 Patienten

c) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6)

d) Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

ca. 80 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 Eplusa (Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epclusa-epar-product-information_de.pdf.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis C-Virusinfektion erfahrenen Fachärzten erfolgen.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/Velpatasvir	29 984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir	29 986,58 € – 89 959,74 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/Velpatasvir	29 984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43 041,81 €
Ribavirin 12 Wochen	941,67 € – 1 674,09 €
Gesamt:	43 983,48 € – 44 715,90 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86 083,62 €
Ribavirin 24 Wochen	1 883,35 € – 3 348,17 €
Gesamt:	87 966,97 € – 89 431,79 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

c) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/Velpatasvir	29 984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir 8 Wochen	29 986,58 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen	44 979,87 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 24 Wochen	89 959,74 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	29 986,58 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	44 979,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

d) Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/Velpatasvir	29 984,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir 12 Wochen	43 041,81 €
Ribavirin 12 Wochen	1 096,65 € – 1 827,75 €
Gesamt:	44 138,46 € – 44 869,56 €
Sofosbuvir 24 Wochen	86 083,62 €
Ribavirin 24 Wochen	2 193,30 € – 3 655,50 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt:	88 276,92 € – 89 739,12 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	29 86,58 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	44 979,87 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 24 Wochen	59 973,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2021)

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. April 2021 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses für Patientenpopulation a und b ist bis zum 1. Oktober 2021 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. April 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 21. September 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Januar 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sofosbuvir/Velpatasvir
- **Handelsname:** Epclusa
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Hepatitis C (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-10-01-D-575)

Modul 1

(PDF 204.16 kB)

Modul 2

(PDF 242.50 kB)

Modul 3

(PDF 850.59 kB)

Modul 4

(PDF 2.39 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1.50 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, z Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sofosbuvir/ Velpatasvir (Epclusa®)

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Beobachtendes Abwarten

Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 1, 4, 5 oder 6):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/ Sofosbuvir

oder

- Glecaprevir /Pibrentasvir

Patienten im Alter zwischen 12 und <18 Jahren mit chronischer Hepatitis C (Genotypen 2 oder 3):

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin.

oder

- Glecaprevir/ Pibrentasvir

Stand der Information: Juni 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 442,52 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.02.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sofosbuvir/Velpatasvir - 2020-10-01-D-575*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.07.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.02.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.01.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.01.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	21.01.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.01.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hartmann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Köhler, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Grüninger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Walz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. Januar 2021
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Zulassung der direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) hat sich die Behandlungssituation für Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (CHC) vollständig verändert: Diese können nun Interferon (IFN)- und in den allermeisten Fällen auch Ribavirin (RBV)-frei therapiert werden. Mit den heute verfügbaren ebenso wirksamen wie verträglichen, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) Infizierte unabhängig von HCV-Genotyp (GT) und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und kurzen (zumeist 8/12 Wochen) Therapie geheilt werden.</p> <p>Anders als bei den Erwachsenen und Jugendlichen waren die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder mit der nebenwirkungsträchtigen und unzureichend wirksamen Therapie aus Peginterferon (PEG-IFN)+RBV [1, 2] als der einzigen eingeschränkt zugelassenen Therapieoption bis vor kurzem mehr als limitiert.</p> <p>Erst mit den am 25. Juni 2020, resp. 3. Juli 2020 erteilten Zulassungserweiterungen von SOF (Sofosbuvir) und Ledipasvir (LDV)/SOF [3, 4] auf Kinder zwischen 3 und <12 Jahren standen ab Mitte 2020 die ersten DAA-basierten Regime für die Behandlung der pädiatrischen Population zur Verfügung. Da beide Verfahren zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und der Dossiereinreichung für Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) noch nicht mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) abgeschlossen waren, wurde für die pädiatrische Teilpopulation zu diesem Zeitpunkt noch</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtendes Abwarten als zVT festgelegt¹; entsprechend erfolgt die Bewertung in Dossier und Stellungnahme nach wie vor gegen die vom G-BA festgelegte zVT.</p> <p>Mit SOF/VEL können bei sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit bei gleichzeitig kurzer Therapiedauer von nur 12 Wochen alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 17 kg unabhängig vom HCV-Genotyp behandelt werden [7]. SOF/VEL ist damit das erste pangenotypisch wirksame und RBV-freie Regime für Kinder, das die die Behandlungsmöglichkeiten gerade in dieser Population noch einmal deutlich erweitert. Somit deckt die Zulassungserweiterung von SOF/VEL, vor allem die für die pädiatrische Population von 6 bis <12 Jahren, einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine weitere deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen dar.</p>	

¹ Mittlerweile hat der G-BA mit Beschluss vom 21. Januar 2021 sowohl für LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3 (Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung), 4, 5 und 6 als auch für SOF (in Kombination mit RBV) für die HCV-GT 2 und 3 jeweils Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen [5, 6].

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.21, Z 24ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Entsprechend der mit dem Dossier vorgelegten klinischen Daten beschränkt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) seine Aussagen zum Zusatznutzen auf Kinder von 6 bis <12 Jahren mit CHC GT 1 oder 3 ohne Zirrhose. Da Kinder mit HCV-GT 2, 4, 5 oder 6 sowie Patienten mit dekompensierter Zirrhose nicht oder nur mit einer geringen Fallzahl (HCV-GT 2 und 4) in die Studien eingeschlossen und untersucht wurden, sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Mit Sustained Virological Response (SVR)-Raten, die je nach HCV-GT zwischen 97 und 100% liegen, ist SOF/VEL bei Erwachsenen nachweislich pangentotypisch hochwirksam und dabei sehr gut verträglich.</p> <p>In dem entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA für erwachsene Patienten mit HCV-GT 2 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu SOF+RBV festgestellt; bei diesen Patienten lag die SVR12-Rate unter SOF/VEL bei 99,3%. Für den HCV-GT 3 hat der G-BA basierend auf einer</p>	<p>Patientenpopulation a) und b)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie 1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p><u>Patientenpopulation c) und d)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SVR-Rate von 95,3% und sehr guter Verträglichkeit im Vergleich zu SOF+RBV einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Zwar hat der G-BA bei erwachsenen Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 und 6 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen, allerdings bestand die zVT hier auch aus den ebenfalls hochwirksamen DAA-Regimen LDV/SOF, resp. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir plus RBV und es wurden auch in diesen Patientenpopulationen unter SOF/VEL SVR12-Raten zwischen 97% und 100% erreicht [8, 9].</p> <p>Basierend auf diesen Daten hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bei der hier relevanten Zulassungserweiterung auf Kinder ab 6 Jahren, so wie bereits in bisherigen Verfahren auch, erneut einen Evidenztransfer vorgenommen [10]: So umfasst das neu zugelassene Anwendungsgebiet der Kinder ab 6 Jahren nicht nur die primär klinisch untersuchten HCV-GT 1- und GT 3-Patienten ohne Zirrhose, sondern wurde auf Basis der Extrapolation der Daten zu den Erwachsenen auf die gesamte Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren unabhängig von HCV-GT und Zirrhosestatus ausgeweitet [10]. Den Evidenztransfer und die konsekutive Zulassung begründet die EMA mit</p>	<p>Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion wurden keine Daten vorlegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Vergleichbarkeit von Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen:</p> <p><i>„In summary, although it is apparent that dosing by weight is more reasonable, the overall data confirm the wide therapeutic index of the drugs, both efficacy and safety wise.“ [10]</i></p> <p><i>“The SVR12 rate in adolescents (dosed 400/100 mg) and children 6- <12 (dosed 200/50 mg) was around 95%, fully in line with results obtained in adults, despite the fact that a proportion of the younger group (with a higher weight for their age) achieved a lower dose.“ [10]</i></p> <p><i>“The children studied had mild disease characteristics; however, this is considered typical of the paediatric population. Different HCV subtypes were represented, which the CHMP considered reassuring.“ [10]</i></p> <p><i>„The adverse reactions observed were consistent with those observed in clinical studies of Eplclusa in adults.“ [10]</i></p> <p>Auch der G-BA hat bereits in verschiedenen HCV-Nutzenbewertungsverfahren zu Zulassungserweiterungen auf pädiatrische Patientenpopulationen einen Evidenztransfer vorgenommen, so beispielsweise im Nutzenbewertungsverfahren zu LDV/SOF bei jugendlichen Patienten: Hier hat der G-BA LDV/SOF im Vergleich zu PEG-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IFN+RBV, respektive Best Supportive Care (BSC) für therapienaive, respektive therapieerfahrene Patienten mit HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zugesprochen (Beschluss vom 15. Februar 2018) [11]: Zwar lagen ausschließlich Daten zu adoleszenten Patienten mit HCV-GT 1 vor, jedoch hat der G-BA diese über einen Evidenztransfer auf die Patienten mit HCV-GT 4-6 extrapoliert – dies basierend auf den Daten zu HCV-GT 1 und HCV-GT 4 bei adulten Patienten. Der G-BA begründet dies wie folgt: „Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.“ und konstatiert entsprechend: „Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum SVR12 bei Erwachsenen mit Genotyp 4 wird vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes und der laut EMA vergleichbaren Pharmakokinetik zwischen Jugendlichen und Erwachsenen zur Einschätzung des therapierelevanten Nutzens angenommen [...]. Auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der Erwachsenenstudien stellt der G-BA einen Zusatznutzen fest.“ Auch für Patienten mit HCV-GT 5 und 6 stellt der G-BA einen Zusatznutzen basierend auf einem Evidenztransfer fest, da „sich aus der aktuellen Evidenzlage sowie den schriftlichen und mündlichen</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahmen entnehmen [lässt], dass Ledipasvir/Sofosbuvir mittlerweile als eine Standardtherapie im Anwendungsgebiet bei diesen Genotypen (5 und 6) gilt.“ – dies obwohl zu HCV-GT 5 und 6 wie beschrieben, auch zu den erwachsenen Patienten keine Daten vorgelegt wurden [11].</p> <p>Auch in dem, mit Beschluss vom 21. Januar 2021 erst vor wenigen Tagen abgeschlossenen Verfahren zur Zulassungserweiterung von LDV/SOF auf die pädiatrische Population zwischen 3 und <12 Jahren hat der G-BA einen entsprechenden Evidenztransfer auf die HCV-GT 5 und 6, für die keine Daten vorlagen, vorgenommen und begründet dies wie folgt: „Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei auch die grundsätzliche Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird.“ [12]. Im Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a vom 15. Februar 2018 wird bereits für jugendliche Patienten zwischen 12 und <18 Jahren mit HCV-GT 5 oder 6-Infektion ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Daten zu den erwachsenen Patienten festgestellt [13]. In Analogie zu den Erkenntnissen der erwachsenen und der jugendlichen Patienten und unter Berücksichtigung der Feststellungen der EMA lässt sich für Kinder mit HCV-GT 5 oder 6 ein</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorteil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten insbesondere aufgrund der Ansprechrate annehmen. Der G-BA stellt daher auch für Kinder mit einer HCV-GT 5 oder 6-Infektion einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.</p> <p>Analog ist auch bei SOF/VEL davon auszugehen, dass die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen vollumfänglich auch auf Kinder und Jugendliche mit gleichem HCV-GT und Zirrhosestatus übertragbar sind. Somit ergibt sich für SOF/VEL in der Gesamtpopulation der Kindern von 6 bis <12 Jahre ein Zusatznutzen im Vergleich zu Beobachtendem Abwarten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausweitung des Zusatznutzens auf die gesamte Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren unabhängig von HCV-GT und Zirrhosestatus. 	
S. 36, Z. 26ff	<p><u>Anmerkung:</u> Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das IQWiG merkt an, dass die Angaben zu den Kosten pro Packung der Granulat-Beutel (SOF, LDV/SOF und SOF/VEL) zu 45/200 mg nicht 	Die HCV-RNA-Testung ist nicht aufgeführt, weil davon auszugehen ist, dass diese regelhaft bei allen aktiven Therapien anfällt.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bewertbar waren, da diese Präparate zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren.</p> <ul style="list-style-type: none">• In Bezug auf die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) merkt das IQWiG an, dass es sich bei der Bestimmung des HCV-GT um eine Leistung handelt, die vor einer möglichen Anwendung von LDV/SOF, Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) und SOF entsteht und nicht zwingend in einer Anwendung dieser Kombination resultiert. Weiter führt das IQWiG aus, dass bei der Kombination mit RBV zudem Kosten für die Bestimmung der HCV-Ribonukleinsäure (RNA) entstehen und bei der Anwendung von SOF/VEL, LDV/SOF, GLE/PIB sowie SOF Kosten für eine Untersuchung auf eine vorliegende HBV-Infektion, die vom pharmazeutischen Unternehmer unberücksichtigt bleiben. <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Es ist richtig, dass die im Dossier gelisteten Granulat-Formulierungen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und Nutzenbewertung durch das IQWiG noch nicht verfügbar und damit noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet waren. Die Granulat-Formulierungen werden voraussichtlich im März 2021 verfügbar sein und entsprechend der Verfügbarkeit	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachfolgend in der Lauer-Taxe gelistet werden. Ebenso wie die pädiatrischen Tablettenformulierungen werden auch die pädiatrischen Granulat-Formulierungen identisch zu den erwachsenen Formulierungen gepreist werden. Für eine Packung SOF/VEL entstehen somit unabhängig von Dosierung und Darreichungsform konsistent dieselben Kosten.</p> <ul style="list-style-type: none">• Gemäß Dossier-Vorlage sollen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leitungen nur aufgeführt werden, wenn sie zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) und der zVT regelhaft unterschiedlich sind. Laut der S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“ soll vor Einleitung einer antiviralen Behandlung der HCV-GT bestimmt werden, denn die Bestimmung des HCV-GT ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Die HCV-GT-Bestimmung erfolgt einmalig vor Behandlungsbeginn [2]. Da die Art der Gabe von LDV/SOF und SOF (Dauer der Behandlung und Kombination mit RBV) sowie von GLE/PIB (Dauer der Behandlung) in Abhängigkeit vom HCV-GT abweicht [3, 4, 14], ist vor dem Behandlungsbeginn die Bestimmung des HCV-GT notwendig, während diese Leistung bei Patienten, die SOF/VEL mit einer 12-wöchigen Gabe unabhängig vom	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HCV-GT, bekommen, nicht anfällt. Folglich stellt die Bestimmung des HCV-GT eine zusätzlich notwendige Leistung einer Behandlung mit LDV/SOF, SOF und GLE/PIB im Vergleich zum zbAM SOF/VEL dar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-RNA-Bestimmung: Unter der Annahme, dass zu Beginn und dann alle 12 Wochen zur Kontrolle des Therapieerfolgs eine HCV-RNA-Bestimmung durchgeführt wird, entstehen je nach Behandlungsdauer (12 oder 24 Wochen) zusätzliche GKV-Kosten in der Höhe von 179-268,50 € (EBM 32823; Stand 4. Quartal 2020, www.kbv.de/media/sp/EBM). • HBV-Screening: Bei einer Behandlung mit SOF/VEL, LDV/SOF, GLE/PIB sowie SOF soll einmalig vor Beginn der Behandlung untersucht werden, ob eine HBV-Infektion vorliegt. Dafür entstehen Kosten in Höhe von 106,40 € (EBM 32781, 32614, 32617 und 32823; Stand 4. Quartal 2020, www.kbv.de/media/sp/EBM). <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Bestimmung des HCV-GT wird als zusätzlich notwendige GKV-Leistung bei der Behandlung mit LDV/SOF, SOF und GLE/PIB anerkannt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Roche Registration GmbH. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze. Stand der Information: November 2020.
2. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Z Gastroenterol. 2018;56(7):756-838.
3. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg bzw. 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2020.
4. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg bzw. 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
7. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg bzw. 200 mg/50 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: August 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
9. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®). Chronische Hepatitis C – Modul 4A. 13. Juli 2016.
10. European Medicines Agency. CHMP Assessment report Epclusa. International non-proprietary name: sofosbuvir / velpatasvir. Procedure No. EMEA/H/C/004210/X/0043/G. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/epclusa-h-c-4210-x-43-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 07.01.2021]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 15. Februar. 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 15. Februar 2018.

14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: April 2020.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19.01.2021
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Januar 2021 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa[®]) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1016; https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/597/).</p> <p>Die Nutzenbewertung in IQWiG-Bericht Nr. 1016 zu Sofosbuvir/Velpatasvir bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg.</p> <p>Der Aufteilung des G-BA folgend untersuchte das IQWiG 2 Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kinder (6 bis < 12 Jahre) mit Chronischer Hepatitis C (CHC)2. Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) mit CHC<ol style="list-style-type: none">a. Mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6b. Mit Genotyp 2 oder 3 <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für Fragestellung 1 beobachtendes Abwarten, für Fragestellung 2a Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) oder Glecaprevir/Pibrentasvir und für Fragestellung 2b Sofosbuvir + Ribavirin (RBV) oder Glecaprevir/Pibrentasvir fest.</p> <p>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) ist Zulassungsinhaber von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®]) in der Indikation chronische Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion und nimmt zur vorliegenden</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung des IQWiG (IQWiG-Bericht Nr. 1016) zu den zwei untenstehenden Themen Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation 2. Geänderte Berichtstruktur des IQWiG begründet durch die Corona-Pandemie 	
<p>1) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) geht bei der Herleitung der Patientenzahlen von einer HCV-Genotypenverteilung bei Kindern und Jugendlichen von folgendem Verhältnis aus: HCV-Genotyp (GT) 1: 73,6%, HCV-GT 2: 8,6%, HCV-GT 3: 14,7%, HCV-GT 4: 3,1%. Zu den HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen laut pU in dieser Population kaum Daten vor. Die Verteilung der HCV-Genotypen im Dossier des pU basiert dabei auf einer S3-Leitlinie zur HCV-Infektion aus dem Jahr 2018 (1). Hierbei überträgt der pU die Prozentwerte der Genotypenverteilung von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder. Anschließend schätzt der pU, dass 23,3 % (d. h. vom pU geschätzter Anteilswert für Kinder mit Genotyp 2 oder 3 (1)) der Kinder für eine Therapie mit SOF/VEL infrage kommen. Er argumentiert damit, dass sich ein Teil der Kinder mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bereits unter Therapie mit der für sie seit Juli 2020 zugelassenen Kombination LDV/SOF befindet bzw. erfolgreich therapiert wurde (2). Laut pU gilt eine aktuelle oder erfolgreich abgeschlossene Behandlung weniger für Kinder mit Genotyp 2 oder 3, da für sie bisher lediglich eine RBV-haltige Direkt-wirkende-antivirale-Substanz (DAA)-Therapie (SOF + RBV) zugelassen wurde.</p> <p>AbbVie ist auf Basis der Verfügbarkeit aktuellerer Quellen der Auffassung, dass bei der Herleitung der HCV-Genotypenverteilung für Kinder und Jugendliche die Evidenz aus dem Deutschen Hepatitis C-Register (DHC-R) herangezogen werden</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer ermittelte die Zahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut übermittelten Meldefälle. Aufgrund dieses Vorgehens wird die geschätzte Patientenzahl als plausibel angesehen, da davon auszugehen ist, dass so gut wie alle Jugendlichen mit Hepatitis-C-Infektion aufgrund der Meldepflicht erfasst werden. Dennoch verbleiben Unsicherheiten bezüglich ggf. geheilter und noch nicht diagnostizierter Patienten.</p> <p>Insgesamt wird die Anzahl in der Größenordnung als plausibel eingeschätzt, jedoch bestehen Unsicherheiten, da insbesondere die Herleitung der Anzahl der Jugendlichen auf eigenen Annahmen ohne Quellenangaben basiert. Des Weiteren erfolgt keine Unterscheidung der Teilpopulationen in der Kalkulation zur Anzahl jugendlicher Patienten.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sollte. Beim DHC-R handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Registerstudie. Das DHC-R bildet die Epidemiologie und Versorgung von Patienten mit chronischer Hepatitis C in spezialisierten Praxen und Kliniken in Deutschland ab und stellt eine valide Quelle zur Verteilung der HCV-Genotypen in Deutschland dar. Analysen des DHC-R zeigen für den Zeitraum August 2017 – Juli 2018 (4. Analysezeitraum, n=12.151) Veränderungen in der prozentualen Zusammensetzung der HCV-Genotypen im Vergleich zu vorherigen Beobachtungszeiträumen. Während Infektionen mit HCV-Genotyp 1 über den gesamten Beobachtungszeitraum von ca. 80 % auf 61 % abnahmen, stieg der Anteil des HCV-Genotyps 3 von 20 % auf 30 % an (3). Übereinstimmend mit anderen Publikationen zur HCV-Genotypenverteilung ist der Genotyp 1 der häufigste Genotyp, gefolgt von Genotyp 3 (4, 5). Die Genotypen 5 und 6 spielen in Deutschland eine untergeordnete Rolle (6). Basierend auf dem DHC-R sind die Annahmen zur HCV-Genotypenverteilung bei Kindern daher wie folgt: Genotyp 1 60,9%, gefolgt von Genotyp 3 30,1%, Genotyp 2 4,6%, Genotyp 4 4% und Genotyp 5 und 6 jeweils $\leq 0,1\%$ (3). AbbVie vertritt die Ansicht, dass auf Grund der Aktualität des Erhebungszeitraums (Erhebung zwischen August 2017 und Juli 2018) und der hohen Zentren- und Patientenzahl (mehr als 300 Zentren sind zur Dokumentation freigeschaltet; 12.151 Patienten sind im definierten Zeitraum dokumentiert), für Kinder und Jugendliche mit chronischen Hepatitis C-Virusinfektion in Deutschland die HCV-Genotypenverteilung des Deutschen Hepatitis C-Registers zur Berechnung der Patientinnen und Patienten in den einzelnen HCV-Genotypen herangezogen werden sollte.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2) Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</p> <p>Mit dem Bewertungsbericht zu dem Wirkstoff Ramucirumab (IQWiG-Bericht Nr. 912), veröffentlicht am 15.05.2020, hat das IQWiG seine Berichtsstruktur geändert. Diese Praxis findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 1016 zu Sofosbuvir/Velpatasvir Anwendung.</p> <p>Im IQWiG-Bericht Nr. 1016 zu Sofosbuvir/Velpatasvir wurden zwar die Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) verwendet. Allerdings fehlen in der genannten IQWiG-Nutzenbewertung die Kommentare zum Dossier des pU weiterhin (7).</p> <p>AbbVie ist der Meinung, dass durch die Änderungen bei der Berichtsstruktur die Informationstiefe und Transparenz zur Position des IQWiG im zugrundeliegenden Verfahren eingeschränkt ist.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Informationen als essenziell, sowohl vor dem Hintergrund der Studienplanung als auch der Dossiererstellung.</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Sarrazin C, Zimmermann T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(07):756-838.
2. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ledipasvir/Sofosbuvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre) - Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-563): Modul 3 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3878/2020-07-22_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. [Zugriffsdatum: 12.01.2021].
3. Hüppe D, Serfert Y, et al. 4 years of direct-acting antivirals (DAAs) in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). Zeitschrift für Gastroenterologie. 2019;57(1):27-36.
4. Hüppe D, Buggisch P, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2016;54(8):740-7.
5. Hüppe D, Zehnter E, et al. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany -an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008;46(1):34-44.
6. Kartashev V, Döring M, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. Journal of Clinical Virology. 2016;81:82-9.
7. IQWiG. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4055/2020-10-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-575.pdf. [Zugriffsdatum: 13.01.2021].

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) Epclusa®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epclusa® wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir bei Kindern von 6 bis <12 Jahren liegen Ergebnisse aus der 1-armigen Studie 1143 vor.</p> <p>Das IQWiG merkt unter Abschnitt 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen auf S.20 und S.21 an, dass aufgrund der besonderen Datenlage es dennoch möglich sei, auf Basis der vorliegenden Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Es können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.</p> <p>Aufgrund des Fehlens einer vergleichenden Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, sei eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Das IQWiG lässt in der vorliegenden Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir bei Patienten von 6 bis <12 Jahren mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 oder 3 auf Basis einer 1-armigen Studie einen Zusatznutzen nicht außer Acht.</p> <p>Allgemein sollte diese besondere Situation auch in der Beschlussfassung des G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>Patientenpopulation a) und b)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Patienten im Alter zwischen 6 und < 12 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie 1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p><u>Patientenpopulation c) und d)</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir (Genotyp 2 oder 3) bestimmt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion wurden keine Daten vorgelegt.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2021
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Januar 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Sofosbuvir/Velpatasvir (Eplclusa®) von Gilead Sciences GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Sofosbuvir/Velpatasvir wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg angewendet. Das neue Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren bis unter 18 Jahren.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die Kinder ab 6 bis unter 12 Jahren "Beobachtendes Abwarten" fest. Für die Patienten im Alter ab 12 bis unter 18 Jahren legt der G-BA bei Patienten mit HCV-Genotypen 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/ Sofosbuvir oder Glecaprevir /Pibrentasvir bzw. bei Patienten mit HCV-Genotypen 2 oder 3 Sofosbuvir plus Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Patientengruppe der Kinder von 6 bis unter 12 Jahren mit dem HCV-Genotyp 1 oder 3. Bei der Bewertung berücksichtigt das IQWiG die Ergebnisse aus einer einarmigen Studie und begründet die Ableitung des Zusatznutzen mit einer besonderen Datenlage insb. hinsichtlich der Vorteile beim dauerhaften virologischen Ansprechen. Für alle anderen Patientengruppen sei laut IQWiG der Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientengruppe im Alter ab 6 bis unter 12</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahren für alle Genotypen. Für die Patienten ab 12 Jahren wurde kein Zusatznutzen beansprucht.</p>	
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Das IQWiG leitet für Sofosbuvir/Velpatasvir für die Kinder mit CHC Genotypen 1 und 4 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Patientengruppe der Kinder von 6 bis unter 12 Jahren mit dem HCV-Genotyp 1 oder 3. Bei der Bewertung berücksichtigt das IQWiG die Ergebnisse aus einer einarmigen Studie, begründet jedoch seine Ableitung des Zusatznutzen (wie bereits bei den Nutzenbewertungen im Bereich der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen) mit einer besonderen Datenlage insb. hinsichtlich der Vorteile beim dauerhaften virologischen Ansprechen. Das IQWiG berücksichtigt dabei nicht die Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung, sondern beruft sich ausschließlich auf die sehr deutlichen Therapievorteile. Auch für die anderen Genotypen bleibt daher die vorliegende bestverfügbare Evidenz unberücksichtigt. Für die Bewertungen der pädiatrischen Anwendungsgebiete sollte daher die Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei Studien für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen, nicht unbeachtet bleiben.</p>	<p>Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>	<p>Wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sofosbuvir/Velpatasvir

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 10.00 Uhr bis 10.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Kandlbinder

Frau Dransfeld

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Hartmann

Frau Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Grüninger

Frau Walz

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen auch bei diesem Winterwetter und unfrisiert unter Corona-Bedingungen. Herzlich willkommen um Unterausschuss Arzneimittel, Stellungnahmeverfahren Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung chronischer Hepatitis C bei Patienten ab sechs Jahren mit einem Gewicht von ≥ 17 Kilogramm. Wir sind im § 35 a-Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: Gilead Sciences zum einen als pharmazeutischer Unternehmer, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG und MSD Merck Sharp & Dohme GmbH und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Ich bitte Sie auch gleich, wenn Sie Wortmeldungen abgeben, im Chat ein W oder ein X zu schicken, damit wir niemanden übersehen. Für Gilead Sciences müssten Herr Kandlbinder und Frau Dransfeld anwesend sein, für AbbVie Herr Hartmann und Frau Dr. Köhler, für MSD Frau Grüninger und Frau Walz, ja. Für den vfa müsste Herr Dr. Rasch da sein. – Danke. Das müssten alle sein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wichtigen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG einzuführen. Dann machen wir die wahrscheinlich nicht sehr lange Frage-und-Antwort-Runde. Wer möchte das machen? Herr Kandlbinder oder Frau Dransfeld?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Das würde ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Herzlichen Dank. – Schönen guten Morgen noch einmal von meiner Seite. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst darf ich uns wie immer kurz vorstellen: Herr Kandlbinder leitet bei Gilead die Abteilung Merket Access, und ich bin in der Abteilung Merket Access verantwortlich für die Bereiche HIV, für die Lebererkrankung und für das Remdesivir. Wir haben schon vor einigen Wochen pädiatrische Zulassungserweiterungen diskutiert, nämlich die von Sofosbuvir und Ledipasvir/Sofosbuvir. Nun sprechen wir über eine weitere Zulassungserweiterung, nämlich die der pangentypischen Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir, wie Herr Professor Hecken gerade eingeleitet hat.

Die Zulassungspopulation umfasst zwei Teilpopulationen, die nach Alter zu unterscheiden sind: Das sind zum einen die Jugendlichen zwischen zwölf und 17 Jahren und zum anderen die Kinder zwischen sechs und elf Jahren. Zu den Jugendlichen kann ich mich kurzfassen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Altersgruppe besteht aus den DAA-basierten Therapieoptionen, darunter auch Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir. Es liegen hier schlichtweg keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor, und entsprechend haben wir auch keinen Zusatznutzen abgeleitet, und das IQWiG – sicherlich nicht überraschend – hat es genauso bewertet.

Zu den Kindern: Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Population ist – hier muss man sagen, derzeit noch – beobachtendes Abwarten, die wir damals im Beratungsgespräch erfahren haben, also quasi keine oder zumindest keine antiviral wirksame Behandlung in dieser besonderen Datenkonstellation. Das haben wir in der Vergangenheit schon häufig gesehen. Aus dem Vergleich einer hochwirksamen, sehr gut verträglichen, direkt antiviral wirksamen Therapie einerseits mit quasi

keiner antiviralen Behandlung haben wir auf Basis der vorgelegten einarmigen Studie einen Zusatznutzen abgeleitet. Das IQWiG bewertet den Sachverhalt im Grundsatz genauso und leitet in seiner Bewertung auch einen Zusatznutzen ab.

Genau wie bei Ledipasvir/Sofosbuvir würden wir an dieser Stelle nur noch die vom Zusatznutzen umfassten Genotypen diskutieren. In den Studien wurden im Wesentlichen nur Patienten mit den Genotypen 1 und 3 und ohne Zirrhose untersucht. Das IQWiG hat genau den Daten entsprechend den Zusatznutzen auf diese Population beschränkt. Die Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir ist allerdings nachweislich pangenotypisch wirksam. Das wissen wir aus den Erwachsenenendaten, und daher lässt sich der Zusatznutzen auf Basis der Daten zu den Erwachsenen auf die weiteren Genotypen 2, 4, 5 und 6 und die Patienten mit kompensierter Zirrhose unserer Ansicht nach extrapolieren. Das Vorgehen entspricht dem Vorgehen der EMA und auch dem Vorgehen des G-BA in dem bisherigen AMNOG-Verfahren. Ganz aktuell mit Beschluss vom 21. Januar hat der G-BA zum Beispiel für Ledipasvir/Sofosbuvir den Zusatznutzen auf Genotypen, die nicht untersucht wurden, erweitert. Für die pädiatrische Population bei Ledipasvir/Sofosbuvir gab es ausschließlich Daten für die Genotypen 1 und 4. Der G-BA hat hier auf die Genotypen 5 und 6 und die Patienten mit kompensierter Zirrhose extrapoliert und schlussendlich für die Populationen 1, 4, 5 und 6 mit und ohne kompensierte Zirrhose den Zusatznutzen ausgesprochen.

Analog dazu würden wir auch bei der Kombination Sofosbuvir/Velpatasvir den Zusatznutzen nicht nur bei den Genotypen 1 und 3, sondern pangenotypisch hinweg über alle Genotypen sehen. – Damit bin ich mit meinen Ausführungen am Ende und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld für diese Einführung. Die entscheidende Frage ist in der Tat: Kann man das, was an Daten für die Genotypen 1 und 3 vorliegt, auf die Genotypen 2, 4, 5 und 6 transferieren? Sie haben zu Recht den Beschluss vom 21. Januar 2021 erwähnt. Dann würde ich jetzt, sofern es Fragen gibt, in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten, aber ich glaube, es wird nicht allzu viel zu diskutieren sein. Ich habe jetzt Frau Witt. Frau Witt, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage zu den Jugendlichen: Für die Jugendlichen im Alter von zwölf bis 17 Jahren haben Sie keine vergleichenden Daten vorgelegt und führen in Ihrem Dossier aus, dass gegenüber den möglichen zVT-Optionen keine statistisch signifikanten Unterschiede zu erwarten wären, sprich: auch kein Zusatznutzen. Wir finden es immer ein wenig bedauerlich; denn ein Vergleich der SVR, der Ansprechraten, wäre bei den unterschiedlichen Genotypen sicher interessant gewesen, vor allem für die Versorgung. Die einarmigen Daten haben eine durchschnittliche SVR von 95 % ergeben. Können Sie etwas zu den SVR-Raten bei den einzelnen Genotypen bezogen auf die Jugendlichen sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Wer macht das? – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ja, das kann ich sagen. Das hatten wir auch im Dossier ausgeführt. Für die Genotypen 1, 4, 5 und 6 – das waren insgesamt 85 Patienten – hatten wir eine Ansprechrate von 94,1 %, und für die Genotypen 2 und 3 waren es 100 %, also im erwartbaren Rahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Witt, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Ja, Frage beantwortet. Ich würde aber gern noch eine zweite stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Witt: Sie sagten Genotypen 2 und 3 bei den Jugendlichen 100 %. Da muss ich noch einmal nachfragen. Im EPAR kann man bei den Erwachsenen den Hinweis finden, dass beim Genotyp 3 das Risiko für ein Treatment Failure, also ein Behandlungsversagen, am höchsten ist und dieses durch die Kombination mit Ribavirin gesenkt werden konnte. Bei den Jugendlichen und bei den Kindern ist das nicht so?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Das ist tatsächlich nicht so, wobei wir in der klinischen Praxis sehen, dass sich Eplusa beim Genotyp 3 als genauso wirksam erweist. Es bestätigt sich in der klinischen Praxis nicht unbedingt, dass es beim Genotyp 3 eine etwas geringere Wirksamkeit gibt, möglicherweise bei den schwereren Fällen. Aber, wie gesagt, wir haben hier 100 % komplett. Insofern sehen wir das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frau Witt, beantwortet?

Frau Dr. Witt: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen? – Frau Engelhardt, bitte.

Frau Dr. Engelhardt: Guten Tag. Für uns ist es wichtig, diesen möglichen pangenotypischen Effekt von Sofosbuvir/Velpatasvir zu diskutieren. Das ist jetzt schwierig, weil keine Kliniker hier sind. Aber können Sie – – Oder ist jemand in der Runde, dazu auszuführen, inwiefern man auch von einem Effekt auf die verbleibenden Genotypen 2, 4, 5 und 6 ausgehen kann? Das ist in dieser Bewertung besonders wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Engelhardt. Wer macht das? – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Die Frage zum pangenotypischen Effekt kann man auf Basis der Daten zu den Erwachsenen und der Zulassung bei den Erwachsenen beurteilen. Wir sehen bei den erwachsenen Patienten eine pangenotypische Wirksamkeit. Das heißt Sofosbuvir/Velpatasvir ist komplett über alle Genotypen hinweg vollständig wirksam. Wir haben in der Vergangenheit – so handhabt es auch die EMA – gesehen, dass sich die Wirkung auf die Genotypen vollständig von den Erwachsenen auf die pädiatrischen und adoleszenten Populationen extrapolieren lässt. Es gibt keinen Hinweis, warum Sofosbuvir/Velpatasvir bei irgendeinem Genotypen mechanistisch anders wirken sollte in einer anderen Altersklasse. Insofern ist auch hier von einer vollständigen Übertragbarkeit auf alle Genotypen auszugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Frage beantwortet, Frau Engelhardt? – Ja, es ist in der Tat schade, dass wir keine Kliniker haben. Weitere Fragen? – Keine? – Das war auch nicht zu erwarten. Dann sind wir durch. Wollen Sie noch einmal zusammenfassen, Frau Dransfeld, oder nehmen Sie Bezug auf Ihre Einleitung? Sie können es noch einmal zusammenfassen. Das kann man jetzt noch einmal reflektieren. Dann wird das Protokoll einfacher. Frau Dransfeld, das ist keine Missbilligung oder keine Geringschätzung des Produktes, sondern die Fragen haben wir im Prinzip im Januar schon in ähnlicher Weise diskutiert. Darauf haben Sie sich im Zweifel auch eingestellt, dass es heute keine zweieinhalbstündige Anhörung wird. Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Wir empfinden das ganz sicher nicht als Missbilligung des Produktes, sondern als ganz natürlich. Ich würde tatsächlich mit einem allerletzten Satz alles zusammenfassen: Wir würden den Zusatznutzen für Sofosbuvir/Velpatasvir nicht nur bei den Genotypen 1 und 3 sehen, sondern pangenotypisch. – Damit darf ich mich direkt bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kandlbinder und Frau Dransfeld, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Herzlichen Dank auch an die anderen, die nur zugehört oder von den Bänken Fragen gestellt haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden bei der Beschlussfassung zu berücksichtigen haben, was hier kurz, knapp diskutiert worden ist. Wie gesagt, schade, dass kein Kliniker dabei war. Aber wir können es nicht steuern. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:15 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur
Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2020-B-070 Sofosbuvir/Velpatasvir

Stand: Juni 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sofosbuvir/Velpatasvir

Chronische Hepatitis C bei Kindern [6 bis < 12 Jahren] und Jugendlichen [12 bis < 18 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Patienten im Alter von 6 bis ≤ 11 Jahren:

- Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen im Alter von 12 bis ≤ 17 Jahren:

- Glecaprevir/Pibrentavir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 17.10.2019)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 15.02.2018)
- Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 05.04.2018)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa®	Gepantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren“
zugelassen für Kinder und Jugendliche von 6 bis < 18 Jahren	
Ribavirin J05AB04 Rebetol® Lösung	Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>[Stand FI 02/2019]</i>
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	<u>V</u> or Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). <i>Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche:</i> IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). <i>[Stand FI 09/2018]</i>
Peginterferon alfa-2b L03AB10 PegIntron® (in Deutschland nicht im Vertrieb)	PegIntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll. <i>Dauer der Behandlung:</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- *Genotyp 1:* Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- *Genotyp 2 oder 3:* Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen.
- *Genotyp 4:* In der klinischen Studie mit PegIntron/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die PegIntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. [Stand SmPC 12/2018]

Peginterferon
alfa-2a
L03AB11
Pegasys®

Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4). [Stand FI 03/2018]

zugelassen für Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren

Glecaprevir/
Pibrentasvir
J05AP57
Maviret®

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Abschnitt 4.2: *Kinder und Jugendliche:* Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). [Stand FI 04/2019]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapienaiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
Alle HCV-Genotypen	8 Wochen	12 Wochen

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
GT 3	16 Wochen	16 Wochen

Sofosbuvir
J05AX15
Sovaldi®

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. *[Stand FI 11/2018]*

**Tabelle 3:
Empfohlenes Behandlungsregime und
Behandlungsdauer für Jugendliche im
Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwen-
dung von Sovaldi**

Patientengruppe*	Behandlung und Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin ^a für 12 Wochen ^b
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin ^a für 24 Wochen

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

Ledipasvir/
Sofosbuvir
J05AX65
Harvoni®

Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1. *[Stand FI 02/2019]*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	Behandlung und Dauer
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6</i>	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen oder Harvoni (ohne Ribavirin) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin ^A für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + Ribavirin ^B für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
<i>Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 3</i>	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin ^A für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

^A Erwachsene: Gewichtsabhängig Ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 3 unten.

^B Dosisempfehlungen zu Ribavirin für Patienten mit dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-070 (Sofosbuvir/Velpatasvir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	16
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAA	Direct-Acting Antiviral (medicine)
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG IFN	Pegylated Interferon
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	Sustained Viral Response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hepatitis C* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 20.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherchen ergaben insgesamt 957 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Sarrazin C et al., 2018 [3] und Zimmermann T et al., 2018 [5].

AWMF-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 5 Jahre gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine neue Recherche für den Abschnitt Kinder und Jugendliche. Der Recherchezeitraum wurde in der alten Leitlinie von 2010 nicht angegeben. Die Leitlinien-Erstellung der Leitlinie von 2010 wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen.

LoE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

GoR

► **Tab. 3** Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

Formulierung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Empfehlungsstärke
soll	I	A	starke Empfehlung
sollte	II	B	Empfehlung
kann	III und schlechter	0	Empfehlung offen

► **Tab. 4** Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:

- einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
- dem Evidenzgrad,
- der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
- der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
- den Kosten.

Alle Empfehlungen mussten eine „soll“- , „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, 0), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.

Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

Sonstige methodische Hinweise

- Nach einer orientierenden Literaturrecherche für die AG 7 „Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen“ konnte keine neue oder höhere Evidenz identifiziert werden. Die Empfehlungen der alten Leitlinie wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen.
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter.

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (Ib) [694, 705].

[...] Bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde in einer Phase-2-Studie die Gabe des Kombinationspräparats aus Ledipasvir 45mg und Sofosbuvir 200mg einmal täglich untersucht [707]. Hierbei zeigten sich SVR-Raten von 99 Prozent (n = 89/90). Genotyp-1- Patienten wurden über 12 Wochen therapiert (n = 85). Genotyp-3- Patienten (n = 2) erhielten Sofosbuvir/Ledipasvir plus Ribavirin über 24 Wochen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren abdominelle Beschwerden, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Pyrexie, Husten und oropharyngeale Schmerzen. Bei keinem der Patienten wurde die Therapie abgebrochen. Weitere Studien bei 3- bis 5-Jährigen laufen.

Referenzen:

- [694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005; 37: 336–341
- [701]. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 33 1013-1018
- [702]. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-507
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270
- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S300–S301
- [707] Murray KF, Balistreri W, Bansal S et al. Ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S57–S58

Indolfi G et al., 2018 [2].

Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper

Leitlinienziel

The objectives of this position paper are: to summarize the scientific evidence regarding treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in children performing a systematic review and meta-analysis on the topic; to provide an extensive description of the state of the art of direct-acting antivirals (DAAs) development in children; to assess the actual and future role of IFN-based treatments and of IFN-free DAAs combinations in the current and future dynamic clinical environment; to provide consensus and recommendations on treatment of chronic HCV infection in children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu: formales Konsensusverfahren angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from June 1, 2007 to June 1, 2017

LoE

- GRADE was used to classify LoE and GoR
- High [A] Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
- Moderate [B] Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
- Low [C] Further research is extremely likely to effect confidence on the estimate of clinical effect

GoR

- Strong [1] Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost

- Weak [2] Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption

Sonstige methodische Hinweise

- Verknüpfung zwischen Literatur und Empfehlung nur indirekt, GRADE-Tabellen liegen nicht vor.
- Indolfi G is investigator in a Gilead Sciences-sponsored clinical trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02175758). L.H. participated as subinvestigator in ABBVIE's sponsored study on Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir (M14-748 EudraCT 2015-000111-41). The remaining authors report no conflicts of interest.

Current Treatment for Children

Table 2 shows the drugs currently approved by the EMA and the FDA for treatment of children with chronic HCV infection, including their indications, age-specific limitations, dosage, and routes of administration. Children younger than 12 years in the United States and Europe can be treated with the dual therapy of PEG IFN α -2a or -2b and ribavirin. Children with HCV genotypes 1 or 4 infection should be treated for 48 weeks, whereas the ones with genotypes 2 or 3 should be treated for 24 weeks (21,35–38).

TABLE 2. Drugs approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration for treatment of children with chronic hepatitis C virus infection (date: August 2017)

Drug	Age, yr	Genotype	Dosage	Route of administration
Interferon α -2b	3–18	1–6	6×10^6 IU/m ² 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2a	5–18	1–6	100 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/day	Oral

21. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225–35.

35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.

36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.

37. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827–31.

38. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501–7.

Empfehlungen

Empfehlung 1 (C1)

We no longer recommend PEG IFN and ribavirin as a general treatment for children younger than 12 years infected with HCV.

Empfehlung 2 (C1)

In children younger than 12 years the decision to initiate therapy should be individualized to isolated cases based on the HCV genotype, severity of liver disease (as assessed by liver biopsy), potential for side effects, likelihood of response and presence of comorbidities. These cases should be referred to a center with experience in the treatment of children with chronic HCV infection and the possible off-label use of DAAs could be considered.

Hintergrundinformation:

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children Younger Than 12 Years

No IFN-free treatment option is yet available for children younger than 12 years infected with HCV. There is uncertainty about how to manage these children. In the past, most of the children who received the therapy were treated independently of the stage of HCV-related liver damage to cure the infection and prevent the unpredictable progression of the disease. On the contrary, the majority of the infected children did not receive treatment given the overall mild nature of HCV-related liver disease, the low efficacy of PEG IFN with ribavirin (especially for genotypes 1 and 4) and its burdensome safety profile. At present, the latter approach is even more justified, given the results of the DAAs combinations in older pediatric age cohorts and the preliminary results of the fixed-dose combination of ledipasvir/sofosbuvir in children aged 6 to 11 years (53). In this prospective, open-label, uncontrolled trial 90 patients had been enrolled and all were treated with ledipasvir (45 mg) and sofosbuvir 200mg once daily with a single tablet administered once daily for 12 weeks, except 1 genotype 1 treatment-experienced cirrhotic patient and 2 genotype 3 patients, who received 24 weeks of therapy. Eighty-six (96%) of the patients were infected by HCV genotype 1, and 2 each (2%) by HCV genotype 3 and 4. Eighteen (20%) were treatment-experienced and 2 had cirrhosis. Ninety-nine percent (89/90) of the children treated achieved SVR. One genotype 1a patient with cirrhosis relapsed at fourth follow-up visit. The most commonly reported adverse events were headache (19%), fever (17%), and abdominal pain (15%) (53).

In most cases treatment of children younger than 12 years could be postponed until the expected extension to the existing age indication for DAAs is granted. It is possible that the treatment could be warranted in isolated cases when there is a high clinical suspicion of advanced liver disease that is confirmed by a liver biopsy showing significant fibrosis (14,22,23,30). Such cases should be referred to a centre with experience in the treatment of children with chronic HCV infection and possible off-label use of DAAs should be considered.

Referenzen:

14. Bortolotti F, Verucchi G, Camma` C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134:1900–7.
22. Goodman ZD, Makhlouf HR, Liu L, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C trial. *Hepatology* 2008;47:836–43.
23. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660–3.
30. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. *Hepatology* 2013;58:1580–6.
53. Murray KF, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2017;66:S101.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2019 [1].

HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C

Leitlinienziel

The goal of the guidance is to provide up-to-date recommendations to healthcare practitioners on the optimal screening, management, and treatment for persons with HCV infection in the United States, considering the best available evidence. The guidance is updated regularly as new data, information, and tools and treatments become available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: November 6, 2019

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- Recommendations are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a Roman numeral (I, II, or III) representing the level of the evidence that supports the recommendation and a letter (A, B, or C) representing the strength of the recommendation.
- I Evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective.
- II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment.
- IIa Weight of evidence and/or opinion is in favour of usefulness and efficacy.
- IIb Usefulness and efficacy are less well established by evidence and/or opinion.
- III Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure, or treatment is not useful and effective or if it in some cases may be harmful.

GoR

- A Data derived from multiple randomized clinical trials, meta-analyses, or equivalent.
- B Data derived from a single randomized trial, nonrandomized studies, or equivalent.
- C Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Recommendations for Whom and When to Treat Among HCV-Infected Children

Recommendations for Whom and When to Treat Among Children and Adolescents With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING ⓘ
Direct-acting antiviral (DAA) treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged ≥3 years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity.	I, B
The presence of extrahepatic manifestations—such as cryoglobulinemia, rashes, and glomerulonephritis—as well as advanced fibrosis should lead to early antiviral therapy to minimize future morbidity and mortality.	I, C

Hintergrundinformation:

The high success rates with DAA regimens in adults with chronic HCV infection are increasingly being replicated in the pediatric population. Interferon and ribavirin exert general and pediatric-specific toxicities (eg, temporary growth impairment) that do not occur with DAA regimens. Additionally, interferon-based regimens have limited success in children and adolescents with genotype 1 or 4. Promising early and emerging clinical trial data evaluating DAA regimens in children and adolescents usher in the opportunity to expand use of these safe, well-tolerated, efficacious HCV therapies in the

pediatric population. Treatment of children as young as 12 years is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials (Nguyen, 2019b). Another cost-utility analysis compared DAA treatment at age 6 vs delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was <\$12,000/QALY gained. They concluded that treatment during early childhood is cost-effective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). Approval of additional DAA regimens for children aged 3 through 11 is anticipated in the near future.

Referenzen:

Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr.* 2019;(207):90-96.

Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new direct-acting antivirals [abstract 1619]. *The Liver Meeting 2019.* Boston, Massachusetts; 2019.

World Health Organization (WHO), 2018 [4].

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Leitlinienziel

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in terms of when to treat and what treatment to use in children, adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Aktualisierung der Version von 2016
- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from 1 June 2007 to 1 June 2017.

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Moderate: we are moderately confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Low: we have limited confidence in the estimate of the effect and that the true effect may be substantially different
- Very low: we have very little confidence in the estimate of the effect and that the true effect is likely to be substantially different

GoR

- We recommend against the option
- We suggest considering the option
 - Only in the context of rigorous research
 - Only with targeted monitoring and evaluation
 - Only in specific contexts
- We recommend the option

Empfehlungen

Treatment of children 0–12 years of age

In children aged less than 12 years with chronic hepatitis C,* WHO recommends:

- **deferring treatment until 12 years of age**** (*conditional recommendation, low quality of evidence*)
- **treatment with interferon-based regimens should no longer be used*** (*strong recommendation, very low quality of evidence*).

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

**Prior to approval of DAAs for children aged <12 years of age, exceptional treatment with interferon + ribavirin may be considered for children with genotype 2 or 3 infection and severe liver disease. This may include children at higher risk of progressive disease, such as with HIV coinfection, thalassaemia major and survivors of childhood cancer.

Hintergrundinformation:

Prior to regulatory approval of DAA's for use in children, the standard of care of adolescents and children infected with HCV was dual therapy with pegylated-interferon and ribavirin for 24 weeks for genotypes 2 and 3, and 48 weeks for genotypes 1 and 4 (109–117). This combination resulted in an SVR rate of around 52% in children infected with HCV genotypes 1 and 4, and 89% in those infected with HCV genotypes 2 and 3 (109, 110, 112, 114), but was associated with significant side-effects.

Trials are ongoing to evaluate pangenotypic DAA regimens in both adolescents (≥ 12 years) and children (aged 6–11 years). As of June 2018, in those younger than 12 years, the only licensed treatment options remain interferon with ribavirin as DAAs are not yet approved for use in younger children, and the Guidelines Development Group therefore formulated separate recommendations for adolescents and children. None of the recommended pangenotypic DAAs in these current guidelines (sofosbuvir/daclatasvir or sofosbuvir/velpatasvir) are yet approved for use in either adolescents and children, but this is anticipated in 2019, which would represent a major opportunity to advance treatment access (120, 121).

Summary of the evidence

Children (6–12 years)

Currently, the only licensed, approved treatment option for children younger than 12 years is pegylated-interferon α -2a or -2b injections with twice-daily ribavirin tablets, for 24 to 48 weeks depending on the HCV genotype (109–117). In genotype 1, the SVR of pegylated-interferon/ribavirin is suboptimal compared to DAAs; and only 52% in those with HCV genotype 1 and 4, but 89% in genotypes 2 and 3 (109–111, 114). Pegylated-interferon and ribavirin are associated with significant side-effects, and potentially irreversible post-therapy side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and growth impairment (112, 114, 123–127). None of the DAAs are approved yet for use in children aged less than 12 years. There are two ongoing studies of half-dose sofosbuvir/ledipasvir in 90 treatment-naïve or -experienced children aged 6 to 12 years infected with HCV genotypes 1, 3 and 4, and sofosbuvir plus ribavirin in children aged 6 to 12 years (120).

Rationale for the recommendations

Deferral of treatment in children until 12 years

In children less than 12 years, the Guidelines Development Group recommended that treatment be deferred until they either reach 12 years or until DAA regimens are approved for those less than 12 years. Interferon-based regimens should no longer be used for either adolescents or children (except in situations where there is no alternative). The Guidelines Development Group recognized that the benefits of deferral far outweigh the small risk of progression of liver fibrosis during childhood, and the unpredictable rapid development of advanced liver disease in a few children (83, 129).

The key reasons for the current conditional recommendation to defer HCV treatment in children aged less than 12 years were as follows:

1. The low frequency of HCV-related liver disease in childhood. Only a small number of children experience significant morbidity that would benefit from early treatment.
2. The only available and approved regimen for this age group is pegylated-interferon/ ribavirin. This regimen has an overall low efficacy, a prolonged treatment duration (6–12 months), an inconvenient administration route (via injection), significant side-effects and high costs.
3. New, highly effective short-course oral pangenotypic DAA regimens are likely to become available for children <12 years in 2019.

Treatment with interferon should not be used

The key reasons for the current strong recommendation that interferon should not be used in children aged less than 12 years despite the very low quality of evidence were as follows:

1. The issues with interferon-containing regimens and ribavirin in children. These include long duration of treatment, limited efficacy and burdensome side-effects, including high rates of flu-like symptoms and haematological complications (anaemia, leukopenia and neutropenia), and several potentially irreversible side-effects, such as thyroid disease, type 1 diabetes, ophthalmological complications and impaired growth (112, 114, 123–127).
2. The imminent arrival of alternative DAA options. Preliminary trial data show much higher efficacy and safety of DAAs in children less than 12 years compared to interferon, as observed for adults and adolescents.
3. The low availability of interferon. Interferon is increasingly less available, especially in LMICs. It requires a cold chain, which makes delivery to scale less feasible.

Referenzen:

109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology.* 2017;66(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714–S715.

123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89–94.
124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- α and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
2	(chronic AND (hepatitis NEAR/3 c)):ti,ab,kw
3	(HCV):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	(((((chronic[tiab]) AND hepatitis[tiab]) AND c[tiab])) OR (hcv[ti]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
---	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[majr]
2	("hepatitis c"[ti] OR HCV[ti])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA).** HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C [online]. 06.11.2019. Alexandria (USA): AASLD; 2019. [Zugriff: 19.02.2020]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/200206_HCVGuidance_November_06_2019_a.pdf.
2. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):505-515.
3. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):756-838.
4. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
5. **Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S.** Leitlinienreport: S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-070 (Sofosbuvir/Velpatasvir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	22
Referenzen	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direct-Acting Antiviral (medicine)
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCV	Hepatitis-C-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEG IFN	Pegylated Interferon
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	Sustained Viral Response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hepatitis C* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 20.02.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherchen ergaben insgesamt 957 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Oktober 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre)

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).¹

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 11. März 2019 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ledipasvir/Sofosbuvir.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3
Sofosbuvir plus Ribavirin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juli 2017):

Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 19. Juli 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Ribavirin plus Peginterferon alfa

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Ribavirin plus Peginterferon alfa

c) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

d) Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis:

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) **Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) **Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

d) **Vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) vom 5. April 2018

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. September 2017):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).¹

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

¹ Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 14. September 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) **Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

Ribavirin plus Peginterferon alfa

b) **Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

Best-Supportive-Care.

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) **Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Sarrazin C et al., 2018 [6] und Zimmermann T et al., 2018 [8].

AWMF-Leitlinie; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Thema dieser Leitlinie sind die Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis C. Die Leitlinie fokussiert sich dabei auf die typischen Fragestellungen, wie sie in der Behandlung dieser Patienten auftreten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: 5 Jahre gültig.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine neue Recherche für den Abschnitt Kinder und Jugendliche. Der Recherchezeitraum wurde in der alten Leitlinie von 2010 nicht angegeben. Die Leitlinien-Erstellung der Leitlinie von 2010 wurde am 12.11.2007 begonnen und am 7.9.2009 formal abgeschlossen.

LoE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n-of-1</i> trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

GoR

► **Tab. 3** Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.

Formulierung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Empfehlungsstärke
soll	I	A	starke Empfehlung
sollte	II	B	Empfehlung
kann	III und schlechter	0	Empfehlung offen

► **Tab. 4** Konsensstärken bei Abstimmung auf der Konsensuskonferenz oder in Delphi-Runden.

starker Konsens	≥ 95 % Zustimmung
Konsens	≥ 75 bis 95 % Zustimmung
mehrheitliche Zustimmung	50 bis 75 % Zustimmung
kein Konsens	< 50 % Zustimmung

Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:

- einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
- dem Evidenzgrad,
- der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
- der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
- den Kosten.

Alle Empfehlungen mussten eine „soll“- , „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, 0), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.

Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

Sonstige methodische Hinweise

- Nach einer orientierenden Literaturrecherche für die AG 7 „Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen“ konnte keine neue oder höhere Evidenz identifiziert werden. Die Empfehlungen der alten Leitlinie wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen.
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter.

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung (I). #

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden (EK). #

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

* Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen für die Altersgruppe keine Daten vor. Da von einer hohen Chronifizierungsrate ausgegangen werden muss, sollte wie bei Erwachsenen vorgegangen werden.

Die Indikation zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion kann beim Nachweis einer positiven HCV-RNA unabhängig von der Höhe der Serumtransaminasen gestellt werden. Auch eine histologische Untersuchung ist bei somatischem Wohlbefinden und normalem sonografischem Befund nicht notwendig. Die Ansprechrate der Kinder mit normalen Transaminasen ist eher besser als mit pathologischen Werten, sodass normale Werte kein Argument gegen eine Behandlung darstellen [701, 702]. Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht einerseits im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und andererseits mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass die Rückfall-Rate bei erfolgreich behandelten Kindern mit einer persistierend negativen HCV-RNA über 6 Monate nach Abschluss der Behandlung extrem niedrig ist (Ib) [694, 705].

Die Kombinationstherapie aus Paritaprevir/r, Ombitasvir und Dasabuvir wurde bei 12- bis 17-jährigen Patienten untersucht [706]. Das Kombinationspräparat aus Ledipasvir 90 mg/Sofosbuvir 400mg ist für 12- bis 17-Jährige mit einem Körpergewicht von über 45 kg zugelassen. Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mit HCV-Genotyp 2 und 3 ist derzeit Sofosbuvir und Ribavirin zugelassen.

Referenzen:

- [694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2005; 37: 336–341
- [701]. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 33 1013-1018
- [702]. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol 2010; 52: 501-507
- [705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. Journal of viral hepatitis 2012; 19: 263–270
- [706] Leung DH, Yao B, Viani RM et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. Journal of hepatology 2017; 66: S300–S301

Indolfi G et al., 2018 [5].

Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper

Leitlinienziel

The objectives of this position paper are: to summarize the scientific evidence regarding treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in children performing a systematic review and meta-analysis on the topic; to provide an extensive description of the state of the art of direct-acting antivirals (DAAs) development in children; to assess the actual and future role of IFN-based treatments and of IFN-free DAAs combinations in the current and future dynamic clinical environment; to provide consensus and recommendations on treatment of chronic HCV infection in children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastroenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise zu: formales Konsensusverfahren angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from June 1, 2007 to June 1, 2017

LoE

- GRADE was used to classify LoE and GoR
- High [A] Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
- Moderate [B] Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
- Low [C] Further research is extremely likely to effect confidence on the estimate of clinical effect

GoR

- Strong [1] Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
- Weak [2] Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption

Sonstige methodische Hinweise

- Verknüpfung zwischen Literatur und Empfehlung nur indirekt, GRADE-Tabellen liegen nicht vor.
- Indolfi G is investigator in a Gilead Sciences-sponsored clinical trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02175758). L.H. participated as subinvestigator in ABBVIE's sponsored study on Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir (M14-748 EudraCT 2015-000111-41). The remaining authors report no conflicts of interest.

Current Treatment for Children

Table 2 shows the drugs currently approved by the EMA and the FDA for treatment of children with chronic HCV infection, including their indications, age-specific limitations, dosage, and routes of administration. Children younger than 12 years in the United States and Europe can be treated with the dual therapy of PEG IFN α -2a or -2b and ribavirin. Children with HCV genotypes 1 or 4 infection should be treated for 48 weeks, whereas the ones with genotypes 2 or 3 should be treated for 24 weeks (21,35–38).

TABLE 2. Drugs approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration for treatment of children with chronic hepatitis C virus infection (date: August 2017)

Drug	Age, yr	Genotype	Dosage	Route of administration
Interferon α -2b	3–18	1–6	6×10^6 IU/m ² 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2a	5–18	1–6	100 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/day	Oral

21. Indolfi G, Guido M, Azzari C, et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:1225–35.
35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1013–8.
36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.
37. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010;52:827–31.
38. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52:501–7.

Empfehlungen

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adolescents

Empfehlung 1 (C1)

IFN-free regimens are the best options in HCV-infected adolescents (>12 years of age, weight >35 kg) independently of the stage of liver disease and of comorbidities.

Empfehlung 2 (C1)

PEG IFN and ribavirin are presently no more recommended for treatment of HCV-infected adolescents since 2017.

Empfehlung 3 (C1) – Genotyp 1 oder 4

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 1 or 4, are treated with the combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with a single tablet administered once daily for 12 weeks.

Empfehlung 4 (C2) – Genotyp 1 oder 4

The recommended duration of therapy for treatment-experienced children with HCV genotype 1 infection and with compensated cirrhosis is 24 weeks.

Empfehlung 5 (C1) – Genotyp 2 oder 3

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 2 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 12 weeks.

Empfehlung 6 (C1) – Genotyp 2 oder 3

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 3 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 24 weeks.

Hintergrundinformationen:

The availability of safe IFN-free regimens for adolescents older than 12 years or children weighing >35 kg, makes these the best options in treatment-naive and experienced patients independent of the stage of liver disease and of the presence or absence of comorbidities. Consequently, the combination of PEG IFN and ribavirin is no more recommended. The cost of the new drugs and the differences in the health systems across Europe could be responsible for the nonhomogeneous use of DAAs in different countries and regions. It is hoped that the publication of the present up-to-date position paper will assist national and international regulatory agencies and industry in setting up specific reimbursement schedules and discounting drug costs for this specific target population.

Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection

Only the fixed dose combination of ledipasvir/sofosbuvir is available for adolescents with HCV genotype 1 or 4 in 2017. In the recently published registration trial, 100 patients have been enrolled and treated with the combination of ledipasvir (90mg) and sofosbuvir (400 mg) as a single tablet administered once daily for 12 weeks (51). This prospective, open-label, uncontrolled study included 80 treatment-naive, 1 patient with and 42 without cirrhosis, respectively and 57 patients in whom the degree of fibrosis was unknown. SVR was achieved in 98% (98/100) of cases after 12 weeks of treatment. The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up, 1 at treatment week 4, the other after having achieved end of treatment virological response. The most commonly reported adverse events were headache (27%), diarrhea (14%), and fatigue (13%), all being reversible after the treatment completion (51). None had severe adverse events and significant abnormalities in laboratory results. No data are currently available on possible shortening of the treatment to eight weeks as suggested in adults if their baseline HCV RNA level is <6 million (6.8 Log) IU/mL (66). In this trial, children with HCV genotype 1 infection, who were treatment experienced with compensated cirrhosis were supposed to be treated for 24 weeks but no child with such characteristics was enrolled. The EMA- and FDA-approved duration of therapy with ledipasvir/sofosbuvir for treatment-experienced, cirrhotic children with HCV genotype 1 infection is 24 weeks.

Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection

Only one IFN-free treatment option, the association of sofosbuvir and ribavirin, is currently available for adolescents infected with HCV genotype 2 or 3. In the recently published prospective, open-label, uncontrolled registration trial, 52 patients have been enrolled and treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg) twice daily for 12 (genotype 2) or 24 (genotype 3) weeks (52). Forty-three (83%) of the patients were treatment-naive and 21 patients underwent liver biopsy showing the absence of cirrhosis. SVR12 was achieved in 98% (51/52) of cases and was 100% (13/13) for patients with genotype 2 and 97% (38/39) for genotype 3. The remaining patient was lost to follow-up after achieving SVR 4 weeks after the end of treatment and thus did not achieve SVR12. The most commonly reported reversible adverse events were nausea (27%) and headache (23%) (52).

Despite the good efficacy rate of the combined therapy with PEG IFN and ribavirin in children with chronic HCV infection (SVR24 in 90% of the children treated for 24 weeks), given the higher efficacy rate and the better safety profile of sofosbuvir and ribavirin, PEG IFN and ribavirin are no more recommended. It should be noted that the association of sofosbuvir and ribavirin is no more considered as standard of care for treatment of adults with HCV genotype 2 or 3, because other combinations, avoiding ribavirin, are available (1–4). Hopefully, in the future until new ribavirin-free options will be available also for children substituting the association of sofosbuvir and ribavirin.

Referenzen:

51. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371–8.
52. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102–10.
66. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879–88.

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2019 [1].

HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C

Leitlinienziel

The goal of the guidance is to provide up-to-date recommendations to healthcare practitioners on the optimal screening, management, and treatment for persons with HCV infection in the United States, considering the best available evidence. The guidance is updated regularly as new data, information, and tools and treatments become available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: November 6, 2019

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- Recommendations are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a Roman numeral (I, II, or III) representing the level of the evidence that supports the recommendation and a letter (A, B, or C) representing the strength of the recommendation.
- I Evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective.
- II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment.
- IIa Weight of evidence and/or opinion is in favour of usefulness and efficacy.
- IIb Usefulness and efficacy are less well established by evidence and/or opinion.
- III Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure, or treatment is not useful and effective or if it in some cases may be harmful.

GoR

- A Data derived from multiple randomized clinical trials, meta-analyses, or equivalent.
- B Data derived from a single randomized trial, nonrandomized studies, or equivalent.
- C Consensus opinion of experts, case studies, or standard of care.

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Empfehlungen

Recommendations for Whom and When to Treat Among HCV-Infected Children

Recommendations for Whom and When to Treat Among Children and Adolescents With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING ³
Direct-acting antiviral (DAA) treatment with an approved regimen is recommended for all children and adolescents with HCV infection aged ≥ 3 years as they will benefit from antiviral therapy, regardless of disease severity.	I, B
The presence of extrahepatic manifestations—such as cryoglobulinemia, rashes, and glomerulonephritis—as well as advanced fibrosis should lead to early antiviral therapy to minimize future morbidity and mortality.	I, C

Hintergrundinformation:

The high success rates with DAA regimens in adults with chronic HCV infection are increasingly being replicated in the pediatric population. Interferon and ribavirin exert general and pediatric-specific toxicities (eg, temporary growth impairment) that do not occur with DAA regimens. Additionally, interferon-based regimens have limited success in children and adolescents with genotype 1 or 4. Promising early and emerging clinical trial data evaluating DAA regimens in children and adolescents usher in the opportunity to expand use of these safe, well-tolerated, efficacious HCV therapies in the pediatric population. Treatment of children as young as 12 years is predicted to be very cost-effective with currently approved DAA regimens as well as those in clinical trials (Nguyen, 2019b). Another cost-utility analysis compared DAA treatment at age 6 vs delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was $< \$12,000/\text{QALY}$ gained. They concluded that treatment during early childhood is cost-effective and delaying therapy until early adulthood may result in increased lifetime risk of complications of late-stage liver disease (Greenway, 2019). Approval of additional DAA regimens for children aged 3 through 11 is anticipated in the near future.

Referenzen:

Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost effectiveness of early treatment with direct-acting antiviral therapy in adolescent patients with hepatitis C infection. *J Pediatr.* 2019;(207):90-96.
Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new directacting antivirals [abstract 1619]. *The Liver Meeting 2019.* Boston, Massachusetts; 2019.

HCV Antiviral Therapy for Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis (Child-Pugh A)

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for: Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis ^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING ³
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for treatment-naive adolescents aged ≥ 12 years or weighing ≥ 45 kg with any genotype, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	8 weeks	I, B
Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for treatment-naive or interferon-experienced children aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	12 weeks	I, B

^a Child-Pugh A

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for:

DAA-Experienced Children and Adolescents, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a

RECOMMENDED	DURATION	RATING ³
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (± ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis</u>	8 weeks	I, C
Genotype 1, 2, 4, 5, or 6: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (± ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>with compensated cirrhosis</u> ^a	12 weeks	I, C
Genotype 3: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with prior exposure to an interferon-based regimen (± ribavirin) and/or sofosbuvir but no exposure to NS3/4A or NS5A protease inhibitors, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis</u> ^a	16 weeks	I, C
Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with prior exposure to NS3/4A protease inhibitors but <u>no NS5A inhibitor exposure</u> , <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis</u> ^a	12 weeks	I, C
Genotype 1: Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with prior exposure to an NS5A inhibitor but <u>no NS3/4A protease inhibitor exposure</u> , <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis</u> ^a	16 weeks	I, C
Genotype 1: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥3 years with prior exposure to an interferon (± ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis</u>	12 weeks	I, C
Genotype 1: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥3 years with prior exposure to an interferon (± ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>with compensated cirrhosis</u> ^a	24 weeks	I, C
Genotype 4, 5, or 6: Combination ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see table 1) for children and adolescents aged ≥3 years with prior exposure to an interferon (± ribavirin) plus an HCV protease inhibitor regimen, <u>without cirrhosis or with compensated cirrhosis</u> ^a	12 weeks	I, C

^a Child-Pugh A

Hintergrundinformationen:
Glecaprevir/Pibrentasvir

The daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) was approved for adolescents aged 12 through 17 years in April 2019. In the registration trial, 47 adolescents were treated with the adult-approved coformulated preparation; the duration of treatment was based on viral genotype, prior treatment, and cirrhosis status (Jonas, 2019). Genotypes 1 through 4 were represented in the trial. Two participants were HIV coinfecting, none had cirrhosis, and 11 had a prior treatment failure with peginterferon/ribavirin. SVR12 was 100%. The study drugs were well tolerated with no serious adverse events and no drug discontinuations.

Although there are no data from the adolescent population, EXPEDITION-8 evaluated 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir among 343 treatment-naïve adults with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and compensated cirrhosis. Overall SVR12 rates were

99.7% (334/335) in the per-protocol population and 97.7% (335/343) in the intention-to-treat population (Brown, 2019). Similarly, FDA approval and HCV guidance panel HCV treatment recommendations for DAA-experienced adolescents are based on clinical trial data from adults (Asselah, 2018b); (Puoti, 2018); (Wyles, 2018); (Zeuzem, 2018); (Forns, 2017).

Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy record in adult patients, glecaprevir/pibrentasvir is recommended as the first choice for adolescent HCV treatment. As in adults, coadministration of carbamazepine, efavirenz-containing regimens, and St. John's wort is not recommended since these compounds may decrease concentrations of glecaprevir and pibrentasvir.

Ledipasvir/Sofosbuvir

The daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) is approved for use in children 12 to 17 years old. In a phase 2, multicenter, open-label study of 100 adolescents with genotype 1 treated for 12 weeks with the adult formulation of ledipasvir/sofosbuvir, SVR12 was documented in 98% of participants (Balistreri, 2017). The 2 patients who did not achieve SVR12 were lost to follow-up during or after treatment. Eighty percent of the patients were treatment naive. One patient had cirrhosis, 42 did not, and the cirrhosis status was unknown in the remaining 57. The regimen was safe and well tolerated in this population, and the adult dosage formulation resulted in pharmacokinetic characteristics similar to those observed in adults.

In August 2019, the FDA approved an expansion of pediatric indications for ledipasvir/sofosbuvir to include the 3- through 11-year-old age group for specific clinical scenarios. Dosing is weight based (see table 1). Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir is recommended for treatment-naive children and adolescents aged ≥ 3 years with genotype 1, 4, 5, or 6, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). This regimen is also recommended for interferon-experienced (\pm ribavirin, with or without an HCV protease inhibitor) children and adolescents aged ≥ 3 years with genotype 1 or 4. A 12-week course is recommended for patients without cirrhosis; 24 weeks is recommended for those with compensated cirrhosis. Two clinical trials supporting the approval of ledipasvir/sofosbuvir in the pediatric population aged 3 through 11 years demonstrated high SVR12 rates comparable to those seen in adults (Schwarz, 2019); (Murray, 2018).

Sofosbuvir Plus Ribavirin

In September 2019, the FDA newly approved weight-based sofosbuvir plus ribavirin (see tables 2 and 3) for treatment-naive or interferon-experienced (\pm ribavirin) children aged ≥ 3 years with genotype 2 or 3, without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). A 12-week course is recommended for patients with genotype 2; 24 weeks is recommended for those with genotype 3. The registration trial conducted in children aged 3 to < 11 years demonstrated an SVR12 of 98% (Rosenthal, 2019). The use of sofosbuvir plus ribavirin is further supported from clinical trials conducted among adolescents (Wirth, 2017) and adults with genotype 2 or 3 infection (Sulkowski, 2014); (Zeuzem, 2014a); (Jacobson, 2013); (Lawitz, 2013).

Currently, sofosbuvir plus ribavirin remains the only FDA-approved DAA for children 3 through 11 years with genotype 2 or 3 infection. However, recent clinical trials evaluating weight-based dosing of sofosbuvir/velpatasvir (Jonas, 2019a) and glecaprevir/pibrentasvir (Jonas, 2019b) are expected to lead to FDA approval for children aged 3 through 11 years. The HCV guidance panel recommends awaiting approval of a pangenotypic regimen unless there is a compelling need for immediate antiviral treatment of children aged 3 through 11 years with genotype 2 or 3 infection.

Referenzen:

- Jonas MM, Squires RH, Rhee S, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic hepatitis C virus: part 1 of the DORA study. *Hepatology*. 2019;[Epub ahead of print].
- Brown RS, Buti M, Rodrigues L, et al. Efficacy and safety of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 infection and compensated cirrhosis: EXPEDITION-8 complete results [abstract LP9]. Presented at Liver Meeting, 2019; November 8-12. Boston, Massachusetts; 2019.
- Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417-426.
- Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):293-300.
- Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: a partially randomized phase 3 clinical trial: viral hepatitis. *Hepatology*. 2018;67(2):514-523.
- Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 or 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):354-369.
- Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062-1068.
- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371-378.
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to < 6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2019;DOI 10.1002/hep.30830 [Epub ahead of print].
- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology*. 2018;68:2158-2166.
- Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for children aged 3 to < 12 years with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2019;doi: 10.1002/hep.30821. [Epub ahead of print].

Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102-1110.

Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, Luetkemeyer AF, Asmuth D, Gaggar A, et al. JAMA*. 2014;312(4):353-361.

Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med*. 2014;370:1993-2001.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.

Jonas MM, Romero R, Sokal EM, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection [abstract 748]. *The Liver Meeting*. Boston, Massachusetts; 2019.

Jonas MM, Lon HK, Rhee S, Gilmour SM, Gonzalez-Peralta RP, Leung D, et al. Pharmacokinetics of glecaprevir/pibrentasvir in children with chronic HCV infection: interim analysis of part 2 of the DORA study [abstract 1551]. *The Liver Meeting*. Boston, Massachusetts; 2019.

World Health Organization (WHO), 2018 [7].

Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection

Leitlinienziel

The objective of these guidelines is to provide updated evidence-based recommendations on the care and treatment of persons with chronic hepatitis C virus (HCV) infection in terms of when to treat and what treatment to use in children, adolescents and adults.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Aktualisierung der Version von 2016
- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic literature search and meta-analysis were performed using MEDLINE and Embase from 1 June 2007 to 1 June 2017.

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Moderate: we are moderately confident that the true effect is likely close to the estimate of the effect
- Low: we have limited confidence in the estimate of the effect and that the true effect may be substantially different
- Very low: we have very little confidence in the estimate of the effect and that the true effect is likely to be substantially different

GoR

- We recommend against the option
- We suggest considering the option
 - Only in the context of rigorous research
 - Only with targeted monitoring and evaluation
 - Only in specific contexts
- We recommend the option

Empfehlungen

Treatment of adolescents (12–17 years)

In adolescents aged 12–17 years or weighing at least 35 kg with chronic HCV,* WHO recommends:

- **sofosbuvir/ledipasvir for 12 weeks** in genotypes 1, 4, 5 and 6**
(strong recommendation, very low quality of evidence)
- **sofosbuvir/ribavirin for 12 weeks in genotype 2** *(strong recommendation, very low quality of evidence)*
- **sofosbuvir/ribavirin for 24 weeks in genotype 3** *(strong recommendation, very low quality of evidence).*

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

** Treatment for 24 weeks in those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis

Hintergrundinformationen:

Prior to regulatory approval of DAA's for use in children, the standard of care of adolescents and children infected with HCV was dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for 24 weeks for genotypes 2 and 3, and 48 weeks for genotypes 1 and 4 (109–117). This combination resulted in an SVR rate of around 52% in children infected with HCV genotypes 1 and 4, and 89% in those infected with HCV genotypes 2 and 3 (109, 110, 112, 114), but was associated with significant side-effects.

In 2017, two DAA regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) received regulatory approval from FDA and EMA for use in adolescents (≥ 12 years) (118, 119). Trials are ongoing to evaluate pangenotypic DAA regimens in both adolescents (≥ 12 years) and children (aged 6–11 years). As of June 2018, in those younger than 12 years, the only licensed treatment options remain interferon with ribavirin as DAAs are not yet approved for use in younger children, and the Guidelines Development Group therefore formulated separate recommendations for adolescents and children. None of the recommended pangenotypic DAAs in these current guidelines (sofosbuvir/daclatasvir or sofosbuvir/velpatasvir) are yet approved for use in either adolescents and children, but this is anticipated in 2019, which would represent a major opportunity to advance treatment access (120, 121).

Summary of the evidence

The main evidence base to support treatment recommendations in adolescents aged 12 or more years were the two studies used for regulatory approval of the regimens (118, 119), and the extensive evidence base from DAA trials in adults.

Adolescents (12–17 years)

The regulatory approval by the FDA and EMA in April and June 2017, respectively, of the use of a fixed-dose combination of sofosbuvir/ledipasvir for genotype 1-infected adolescents aged 12–17 years old or weighing ≥ 35 kg, and sofosbuvir/ribavirin for those infected with HCV genotype 2 or 3 was based on the extensive data in adults of high rates of cure and low rates of toxicity, and two studies of pharmacokinetics, efficacy and safety in adolescents (118, 119). In one study, 100 genotype 1 HCV-infected treatment-naïve and -experienced adolescents were treated with sofosbuvir/ledipasvir as a single tablet once daily for 12 weeks (118). The SVR was 98% with good tolerability. A second study evaluated the use of sofosbuvir and weight-based ribavirin for 12 weeks in 52 adolescents with genotype 2 or 3 infection (119). SVR rates were 100% (13/13) in genotype 2 and 97% (38/39) in persons with genotype 3. No serious adverse effects leading to treatment discontinuation or significant abnormalities in laboratory results were reported. This study also reported an improvement in health-related quality of life following SVR (122), particularly in social functioning and school performance domains.

Rationale for the recommendations

Treat adolescents ≥ 12 years or weighing at least 35 kg (without cirrhosis or with only compensated cirrhosis) with sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin.

The Guidelines Development Group recommended that all chronically HCV infected adolescents should be offered treatment with the current FDA- and EMA approved regimens of sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin. Data on DAA therapy in HCV-infected adolescents is limited. The recommendation was based on both indirect evidence from adult treatment studies and two published trials in adolescents (118, 119) of specific recommended regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir/ribavirin) used for regulatory approval by the EMA and FDA that showed high efficacy and safety rates and pharmacokinetic equivalence. A systematic review and metaanalysis comparing DAAs with pegylated-interferon in adolescents (128) also confirmed higher efficacy and tolerability of oral short-course DAA treatments when compared to interferon therapy in adolescents and children. This recommendation was therefore strong despite the low quality of evidence specific to adolescents.

The Guidelines Development Group recognized that the recommended regimens had limitations.

1. These regimens are not pangenotypic and therefore genotyping will still be required. Pangenotypic DAA regimens would be preferable in settings with a range of genotypes. DAAs under evaluation in adolescents include sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/daclatasvir and glecaprevir/pibrentasvir.
2. There remains limited data on treatment in those with cirrhosis, but recommendations include those with compensated cirrhosis. In those who are treatment experienced and with compensated cirrhosis, treatment for 24 weeks is recommended.
3. Use of a ribavirin-based regimen requires haematological monitoring. Ribavirin is also teratogenic and contraindicated in pregnancy. This is important as adolescents are more likely to have unplanned pregnancies. Extreme care must be taken to avoid pregnancy during therapy and for 6 months after completion of therapy, as well as in partners of HCV-infected men who are taking ribavirin therapy.
4. Sofosbuvir with ribavirin is a suboptimal regimen for persons with genotype 3 infection, especially if they have cirrhosis. The Guidelines Development Group noted that the EMA indicates that sofosbuvir/ledipasvir can be considered for use in some persons infected with genotype 3, and so a potential off-label use of sofosbuvir/ledipasvir plus ribavirin is a possible option for adolescents with genotype 3 HCV infection.

Referenzen:

109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(6):838–55.
110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon- α 2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(12):1300–3.

118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–10.
120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol*. 2017;66(1):S714–S715.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnle J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(3):505–15.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
2	(chronic AND (hepatitis NEAR/3 c)):ti,ab,kw
3	(HCV):ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	(((chronic[tiab] AND hepatitis[tiab] AND c[tiab])) OR (hcv[ti]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])
---	---

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.02.2020

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[majr]
2	("hepatitis c"[ti] OR HCV[ti])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA).** HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C [online]. 06.11.2019. Alexandria (USA): AASLD; 2019. [Zugriff: 19.02.2020]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/200206_HCVGuidance_November_06_2019_a.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05_Geltende-Fassung_Sofosbuvir-nAWG_D-312.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15_Geltende-Fassung_Ledipasvir-Sofosbuvir_nAWG_D-304.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Oktober 2019 - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf.
5. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(3):505-515.
6. **Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al.** S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):756-838.
7. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
8. **Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S.** Leitlinienreport: S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; AWMF-Register-Nr. 021-012. *Z Gastroenterol* 2018;56(7):e53-e115.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

Vorgang: 2020-B-070 Sofosbuvir/Velpatasvir

Stand: Juni 2020

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-070

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren?

Zugelassen zur Behandlung der CHC bei Kindern von 6–12 Jahren ist pegyliertes Interferon in Kombination mit Ribavirin. Ein systematischer Review mit Metaanalyse zeigt, dass die SVR-Raten Interferon-basierter Behandlungs-Regime bei Kindern relevant unter denen für direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) berichteten SVR-Raten bei Erwachsenen liegen (1). Zudem sind trotz anscheinend besserer Verträglichkeit Interferon-basierter Regime bei Kindern als bei Erwachsenen Wachstumsverzögerungen beobachtet worden (2;3). In Anbetracht des auch bei Kindern nur langsam progredienten Verlaufs der Erkrankung ist daher der Verzicht auf eine Interferon-basierte Therapie bis zur Verfügbarkeit der auch in diesem Lebensalter hoch wirksamen Interferon freien Therapie mit DAA das häufig favorisierte Konzept (4). Interferonbasierte Therapien werden für Kinder weder in der aktuellen S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion“ 2018 (AWMF-Register-Nr.: 021/012) (5), noch in dem aktuellen Stand der Konsultationsfassung des Addendum zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ AWMF-Register-Nr.: 021/012 (6) empfohlen.

Die Behandlung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen DAA +/- Ribavirin ist trotz bisher in Deutschland nicht erfolgter Zulassung als Standard der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 6-12 Jahren anzusehen. Niereninsuffizienz und Leberzirrhose sind zu berücksichtigen.

Die FDA hat am 19. März 2020 Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) für die Behandlung von Kindern mit CHC im Alter von mindestens 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 Kilogramm zugelassen. Die Zulassung beruht auf einer offenen Phase-II-Studie (Study 1143), die bei Kindern im Alter von 6–12 Jahren eine SVR von 93 % (50/54) bei Infektion mit dem HCV-Genotyp 1 für die 12-wöchige Therapie mit Sofosbuvir/Velpatasvir berichtete. Die SVR-Raten betragen 100 % bei Genotyp 2 (2/2), 91 % bei Genotyp 3 (10/11) und 100 % (4/4) bei Genotyp 4 Infektion. Die Verträglichkeit der Therapie entsprach der bei Erwachsenen (7). Die Indikationserweiterung für Epclusa® zur Behandlung von Kindern mit CHC ab 6 Jahren durch die EMA wird erwartet.

Auch für Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern von 3–11 Jahren mit CHC laufen Studien zu Verträglichkeit und antiviraler Effektivität, so dass eine Erweiterung der Zulassung zu erwarten ist.

2. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren?

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin
(www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Die Behandlung mit einem für diese Altersgruppe zugelassenen DAA +/- Ribavirin ist als Standard der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12–18 Jahren anzusehen. HCV-Genotyp, Vorliegen oder Fehlen einer Niereninsuffizienz und/oder einer Leberzirrhose sind bei der Auswahl zu berücksichtigen.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der bisher untersuchten DAA entspricht der bei Erwachsenen.

Seit 19.07.2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei HCV-Infektion mit den Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen (8-10). Seit 14.09.2017 ist die Indikation für Sofosbuvir auf Kinder von 12–18 Jahren erweitert worden (11).

2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche zugelassen. In der dieser Zulassung zugrunde liegenden offenen Phase-II/III-Studie erreichten alle 47 behandelten Patienten im Alter von 12–17 Jahren mit Infektion durch die HCV-Genotypen 1, 2, 3 oder 4 eine SVR (12). Effektivität, Dosierung und die Behandlungsdauer sind identisch mit der Behandlung bei Erwachsenen. Für Kinder ab dem 12. Lebensjahr steht damit für alle HCV-Genotypen eine hochwirksame antivirale Therapie zur Verfügung.

3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Parameter sind bei der Therapie von Kindern mit CHC beider Altersgruppen regelhaft zu berücksichtigen:

1. Das Vorliegen einer relevanten Niereninsuffizienz:

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich. Dosisanpassungen für primär renal eliminierte Substanzen sind erforderlich.

2. Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich.

3. Zustand nach erfolgloser DAA Therapie einer CHC

Aussagekräftige Studiendaten bei Kindern liegen zu diesem Parameter noch nicht vor. Eine evidenzbasierte Empfehlung ist daher nicht möglich.

Literatur

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

1. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E: Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 12-19.
2. Haber B, Alonso E, Pedreira A et al.: Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 89-94.
3. Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP et al.: Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology* 2012; 56: 523-531.
4. Granot E, Sokal EM: Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J* 2015; 17: 707-711.
5. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol* 2018; 56: 756-838.
6. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T et al.: Addendum S3-Leitlinie: „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“, AWMF-Register-Nr.: 021/012: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/05/S3-Leitlinie-Hepatitis-C_Addendum_Konsultationsfassung_30.04.20.pdf (letzter Zugriff: 13. Mai 2020). Addendum: 4. April 2019; Konsultationsfassung vom 30. April 2020.
7. Jonas MM, Romero R, Etienne MS et al.: [748] Safety and efficacy of sofosbuvir/velpatasvir in pediatric patients 6 to <18 years old with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2019; 70 (Suppl. 1): 465A.
8. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P et al.: The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66: 371-378.
9. El-Karakasy H, Mogahed EA, Abdullatif H et al.: Sustained Viral Response in Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus-infected Children and Adolescents Treated With Sofosbuvir/Ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 626-630.
10. Indolfi G, Serranti D, Resti M: Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 298-304.
11. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP et al.: Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017; 66: 1102-1110.
12. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM et al.: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2020; 71: 456-462.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-070

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Kindern von 6 bis <12 Jahren?

Zugelassen ist die Therapie mit Peginterferon in Kombination mit Ribavirin. Die Therapie wird aber als obsolet betrachtet. Mit einer Empfehlung ist zu warten, bis die DAAs auch für die jüngeren Altersgruppen zugelassen werden. Die klinischen Studien zu den DAA-Therapien sind abgeschlossen.

Aktuelle veröffentlichte Datenlage:

Pangenotypische DAA-Therapie mit Glecaprevir / Pibrentasvir (Maviret®):

Für die Gabe von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Kindern von 3-11 Jahren wurden erste Studienergebnisse zur Verträglichkeit und antiviralen Effektivität auf dem amerikanischen Leberkongress Ende 2019 vorgestellt [Jonas MM. AASLD. Hepatology (Suppl) 2019; 934A]. Hier ist eine Dosisanpassung der antiviralen Substanzen nach Alter bzw. Gewicht notwendig. Eine Erweiterung der Zulassung wird erwartet. Glecaprevir und Pibrentasvir werden wahrscheinlich Ende September 2020 zugelassen: Der Antrag wurde von der Firma im März 2020 bei der EMA eingereicht.

Pangenotypische DAA-Therapie mit Velpatasvir / Sofosbuvir (Epclusa®):

Für die pangenotypische Therapie aus Velpatasvir und Sofosbuvir wurde ebenfalls eine offene klinische Studie bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg durchgeführt. Bei insgesamt 175 eingeschlossenen Patienten wurden SVR Raten zwischen 91 und 100% für Infektionen im Wesentlichen mit den HCV Genotypen 1, aber auch 2, 3, 4 und 5 erreicht [Jonas MM, Romero R, Sokal EM et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir/Velpatasvir in Pediatric Patients 6 to <18 Years Old with Chronic Hepatitis C Infection. Hepatology (Suppl) 2019; 748A]. Die Dosierung von Velpatasvir und Sofosbuvir richtet sich nach dem Körpergewicht. Die Zulassung durch die EMA wird erwartet und ist durch die FDA in den USA bereits erfolgt.

Die Zulassung der nicht-pangenotypischen Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) von der EMA wird nach zuverlässiger Information Ende Juni 2020 erfolgen.

- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. Hepatology 2018; 68: 2158-2166
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 weeks is safe and effective in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2018; 68
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. Hepatology 2020; 71: 422-430

Kontaktdaten**Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung****Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten**

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren.

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren?

Zugelassene DAA-Therapien sind Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret®, pangenotypisch), Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®, Genotypen 1 und 4) und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotypen 2 und 3). Aufgrund der Nebenwirkungen von Ribavirin wird eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt.

Die Zulassung für Velpatasvir und Sofosbuvir (Epclusa®, pangenotypisch) durch die EMA wird erwartet und ist durch die FDA in den USA bereits erfolgt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der CHC bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und bei Kindern von 6 bis <12 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wenn die Zulassung der DAAs für das Alter ab 6 Jahre erfolgt ist, gibt es keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen. Solange dies nicht der Fall ist, würde man bei der Altersgruppe unter 12 Jahren abwarten. Eine interferonbasierte Therapie ist obsolet.