

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir

Vom 7. April 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	20
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
В.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
4.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	32
4.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	48

D.	Anlagen	52
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	52
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53

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/Voxilaprevir (Vosevi) wurde am 15. August 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 16. September 2021 hat Vosevi 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 (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Oktober 2021, 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/ Voxilaprevir mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am

17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, welche schriftlich Stellungnahmen eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir 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/ Voxilaprevir 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/ Voxilaprevir (Vosevi) gemäß Fachinformation

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir (nur für die Genotypen 1, 4, 5 und 6) oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

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.

 $^{^1}$ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 nichtmedikamentöse 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:

- zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Personen 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 ab einem Alter von 3 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Personen 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 und Sofosbuvir/Velpatasvir sind bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren pan-genotypisch 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/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Im Anwendungsgebiet für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren liegen Beschlüsse zur Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018, zu Sofosbuvir vom 5. April 2018, zu Glecaprevir/Pibrentasvir vom 17. Oktober 2019 und zu Sofosbuvir/Velpatasvir vom 1. April 2021 vor.
- 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 wissenschaftlichmedizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.
 - Es lässt sich feststellen, dass Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden.

Bei noch nicht vorbehandelten Jugendlichen stellt die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu den weiteren Wirkstoffkombinationen dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem

Interferon wird nicht empfohlen. 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.

Die Wirkstoffkombinationen Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir stellen für alle Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren eine zweckmäßige Therapieoption dar, welche sich aufgrund der pangenotypischen Zulassung, hoher SVR-Raten sowie positiver Nebenwirkungsprofile in der Versorgung bewährt haben und auch sowohl von den Leitlinien als auch von klinischen Fachexperten als Standardtherapie angesehen werden.

Darüber hinaus wurde für die Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen seitens des G-BA für Patientinnen und Patienten mit den Genotypen 1, 4, 5 oder 6 festgestellt. Laut Fachinformation liegen nur begrenzte klinischen Daten zu den Genotypen 2 und 3 vor, die eine Anwendung von Ledipasvir/Sofosbuvir unterstützen. Ledipasvir/Sofosbuvir kommt daher nur für eine Teilpopulation als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption in Frage. Nur für die Schnittmenge der Patientinnen und Patienten mit Infektion der Genotypen 1, 4, 5 oder 6 stellt es eine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie zu Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir dar.

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin wurde bei Patientinnen und Patienten mit dem Genotyp 2 und 3 ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen seitens des G-BA festgestellt, aufgrund des Nebenwirkungsspektrums von Ribavirin stellt es jedoch auch im Hinblick auf mittlerweile verfügbare Alternativen eine nachrangige Therapieoption dar.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang war die Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir nicht in den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten.

Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir.

Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin stellt wie bereits beschrieben mittlerweile nur noch eine nachrangige Therapieoption dar und wird daher aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei sind Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir für alle Genotypen gleichermaßen zweckmäßig, während Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption darstellt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Für Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C sowohl vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 als auch vom Genotyp 2 und 3 ist eine Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren Ergebnisse der nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie G367-1175 vor.

Es wurden 21 Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=6), 2 (n=4), 3 (n=9) und 4 (n=2) sowie keine Patientinnen und Patienten mit Infektionen vom Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen. Es wurden ausschließlich DAA-naive Patientinnen und Patienten 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 unter Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie G367-1175 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Ledipasvir/Sofosbuvir (relevant für Patientinnen und Patienten mit Infektion der Genotypen 1, 4, 5 oder 6) wurden SVR12 und SVR 24 von 95 - 100 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 21. Januar 2021). Für Sofosbuvir/Velpatasvir wurden für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 und SVR 24 von ca. 93 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 1. April 2021). Für Glecaprevir/Pibrentasvir wurden für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren SVR12 von 90 - 98,3 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2021).

Große Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie können daher nicht angenommen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) zu Studienbeginn sowie zu Woche 12 und 24 nach Therapieende erhoben. Das Instrument umfasst 15 Fragen zu den Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es ergibt sich eine Änderung im Studienverlauf von - 1,0 Punkten zu Woche 12 und - 0,2 Punkten zu Woche 24 im Gesamtscore. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar.

<u>Nebenwirkungen</u>

In der Studie G367-1175 traten ein schwerwiegendes unerwünschte Ereignis (sUE) und keine Abbrüche aufgrund von UE auf.

Gesamtbewertung

Die vorgelegte einarmige Studie G367-1175 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 unter Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie G367-1175 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es traten keine Todesfälle, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie keine unerwünschten 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.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Vosevi mit der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffkombinatonen Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/Velpatasvir sowie für Patientinnen und Patienten mit Infektion der Genotypen 1,4,5 oder 6 zusätzlich Ledipasvir/Sofosbuvir bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung von Jugendlichen im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie G367-1175 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

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

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sowie der Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

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 Vosevi (Wirkstoff: Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2022).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungs- zyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneim	ittel	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	8 Wochen	therapienaive Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	8 Wochen	kann bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 und kompensierter Zirrhose in Betracht gezogen werden
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	12 Wochen	therapienaive Patientinnen und Patienten mit kompensierter Zirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir	12 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit oder ohne Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichst	therapie	
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	kann bei Patientinnen und Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 2, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 2, 4, 5 oder 6 mit Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 3 Jahren unabhängig vom HCV-Genotyp

<u>Behandlungsdauer</u>

Für die Berechnung der "Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr", Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit "Tage" verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimi	ttel			
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Zweckmäßige Vergleichst	herapie			
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	Glecaprevir/Pibrentasvir 1 x täglich für 8 Wochen		1	56
Glecaprevir/Pibrentasvir	revir/Pibrentasvir 1 x täglich für 12 Wochen		1	84
Glecaprevir/Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84

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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertende	es Arzneimittel				
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400mg/ 100 mg/ 100 mg	400mg/ 100 mg/ 100 mg	1 x 400 mg/100 mg/100 mg	56	56 x 400 mg/100 mg/100 mg
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir	400mg/ 100 mg/ 100 mg	400mg/ 100 mg/ 100 mg	1 x 400 mg/100 mg/100 mg	84	84 x 400 mg/100 mg/100 mg
Zweckmäßige	Vergleichstherapi	e			
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 100 mg/ 40 mg	56	168 x 100 mg/ 40 mg
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
Sofosbuvir/ Velpatasvir	400 mg/ 100 mg	400 mg/ 100 mg	1 x 400 mg/100 mg	84	84 x 400 mg/ 100 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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte		
Zu bewertendes Arzneimittel							
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ 28 FTA Voxilaprevir 400 mg/100 mg/100 mg		20 036,53 €	1,77€	0,00	20 034,76 €		
Zweckmäßige Vergleichsther	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Glecaprevir/ Pibrentasvir	84 FTA	14 995,30 €	1,77€	0,00€	14 993,53 €		
Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400 mg	28 FTA	14 995,30 €	1,77 €	0,00€	14 993,53 €		
Sofosbuvir/Velpatasvir 400/100 mg	28 FTA	9 996,95	1,77€	0,00€	9 995,18 €		
Abkürzungen: FTA = Filmtable	etten						

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022

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 regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen 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. Bürokratiekostenermittlung

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 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Oktober 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Oktober 2021 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/ Voxilaprevir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Februar 2022.

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, welche schriftlich Stellungnahmen eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben.

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 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a 15. Februar 2022		Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2022	Die mündliche Anhörung ist entfallen
AG § 35a	1. März 2022 22. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

14

5. Beschluss



Beschluss 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/ Voxilaprevir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren)

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. März 2022 (BAnz AT 19.04.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir

Beschluss vom: 7. April 2022 In Kraft getreten am: 7. April 2022

BAnz AT 02.05.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2021):

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir (nur für die Genotypen 1, 4, 5 und 6) oder Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-136) sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen:		

1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

 $\downarrow \downarrow$: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

 \leftrightarrow : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie G367-1175 – einarmige, offene Phase-II-Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxila-previr ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (beide Patientengruppen).

Es wurden ausschließlich DAA-naive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und den Genotypen 1, 2, 3 und 4 eigenschlossen.

Mortalität

Studie G367-1175		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		
Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4		
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Gesamtmortalität ^{a)}	21	0 (0)		

Morbidität

Studie G367-1175		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		
Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4		
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
SVR12 ^{b)}	21	21 (100)		
SVR24 ^{b)}	21	21 (100)		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie G367-1175		Sofosbuvir/	Velpatasvir/Voxilapre	evir
Endpunkt	N	Werte Studien beginn MW (SD)	Änderung zu Follow-Up-Woche 12 ^{c)} MW (SD)	Änderung zu Follow-Up-Woche 24 ^{c)} MW (SD)
PedsQL (Gesamtscore) ^{d)}	21	83,4 (12,40)	- 1,0 (8,83)	- 0,2 (8,58)

Nebenwirkungen

Studie G367-1175		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir
Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UEs (ergänzend dargestellt)	21	15 (71,4)
SUEs	21	1 (4,8)
Abbruch wegen UEs	21	0 (0)

- a) wurde über UEs erfasst.
- b) ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.
- c) Fragebogen wurde 12 und 24 Wochen nach Ende der 8-wöchigen Behandlung ausgefüllt.
- d) Skalenspannweite 0-100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C

ca. 24 – 39 Patientinnen und 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 Vosevi (Wirkstoff: Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir für 8 Wochen	40 069,52 €
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir für 12 Wochen	60 104,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir/ Sofosbuvir für 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 16 Wochen	59 974,12 €
Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen	29 985,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 2. Mai 2022 BAnz AT 02.05.2022 B5 Seite 1 von 3

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/Voxilaprevir
(Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren)

Vom 7. April 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. April 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. März 2022 (BAnz AT 19.04.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

ī

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir gemäß dem Beschluss vom 15. Februar 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. September 2021):

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. April 2022):

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir (nur für die Genotypen 1, 4, 5 und 6) oder

Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität		Es liegen keine bewertbaren Daten vor. Ergebnisse zu SVR in derselben Größenordnung wie bei entsprechender zVT

Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-136), sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 2. Mai 2022 BAnz AT 02.05.2022 B5 Seite 2 von 3

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

- 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- regativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 †: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ +: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie G367-1175 - einarmige, offene Phase-II-Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (beide Patientengruppen).

Es wurden ausschließlich DAA-naive Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C und den Genotypen 1, 2, 3 und 4 eingeschlossen.

Mortalität				
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		
Studie G367-1175 Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		gnis n (%)
Gesamtmortalität ^a	21		0 (0)	
Morbidität				
		Sofosbuv	vir/Velpatasvir/Voxilaprevir	
Studie G367-1175 Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
SVR12 ^b	21	21 (100)		
SVR24 ^b	21	21 (100)		
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität			
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir		
Studie G367-1175 Endpunkt	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Follow-Up-Woche 12 ^c MW (SD)	Änderung zu Follow-Up-Woche 24 ^c MW (SD)
PedsQL (Gesamtscore) ^d	21	83,4 (12,40)	-1,0 (8,83)	-0,2 (8,58)

Nebenwirkungen			
		Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir	
Studie G367-1175 Endpunkt	N	HCV-GT 1/2/3/4 Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)	21	15 (71,4)	
SUEs	21	1 (4,8)	
Abbruch wegen UEs	21	0 (0)	

a: wurde über UEs erfasst.

- b: ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom.
- c: Fragebogen wurde 12 und 24 Wochen nach Ende der 8-wöchigen Behandlung ausgefüllt.

d: Skalenspannweite 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität.

- GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis
- 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-
 - Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C
 - ca. 24 bis 39 Patientinnen und Patienten



Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 2. Mai 2022 BAnz AT 02.05.2022 B5 Seite 3 von 3

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 Vosevi (Wirkstoff: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Virusinfektion erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	•
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir für 8 Wochen	40 069,52 €
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir für 12 Wochen	60 104,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir/Sofosbuvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir/Sofosbuvir für 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 8 Wochen	29 987,06 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 12 Wochen	44 980,59 €
Glecaprevir/Pibrentasvir für 16 Wochen	59 974,12 €
Sofosbuvir/Velpatasvir für 12 Wochen	29 985,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

П.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. April 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 7. April 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2021 ein Dossier zu der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Januar 2022 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 Ärztegesellschaften 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/Voxilaprevir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische I



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 12 bis < 18 Jahren)

Steckbrief

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

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 15.10.2021
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 17.01.2022
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.02.2022
- Beschlussfassung: Anfang April 2022
- 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 2021-10-15-D-735)

Modul 1

(pdf 248,59 kB)

Modul 2

(pdf 260,61 kB)

Modul 3

(pdf 1,07 MB)

Modul 4

(pdf 1,23 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/750/

17.01.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische I [pdf 1,55 MB]

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi)

Vosevi wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:

Ledipasvir/Sofosbuvir

oder

Glecaprevir/Pibrentasvir

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir:

Sofosbuvir plus Ribavirin

oder

Glecaprevir/Pibrentasvir

Stand der Information: Juni 2021

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 17.01.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 579,17 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische I

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.02.2022
- Mündliche Anhörung: 21.02.2021
 Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer 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

(doc 57,50 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 Ärztegesellschaften 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 **07.02.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir - 2021-10-15-D-735). 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 beigefügt 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 21.02.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.02.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse



2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da der angemeldete pharmazeutische Unternehmer auf sein Recht zur mündliche Stellungnahme verzichtet hat.

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	03.02.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.02.2022

4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

4.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	3. Februar 2022
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL)/Voxilaprevir (VOX) wurde primär als Salvage-Regime für Patienten nach Versagen einer Therapie mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) entwickelt, hier insbesondere für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen eines Nichtstruktur-Protein (NS)5A-Inhibitors. Dies entspricht auch dem klinischen Alltag: So wird SOF/VEL/VOX im Grunde ausschließlich bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten eingesetzt, und kommt aufgrund der sehr guten Wirksamkeit DAA-basierter Therapien mit Raten des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) bis hin zu 100% daher insgesamt nur selten zum Einsatz.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Vor diesem Hintergrund ist in Übereinstimmung mit der Auffassung des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) davon auszugehen, dass es sich bei den jugendlichen DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Dessen ungeachtet stellen diese Patienten die Population dar, bei denen SOF/VEL/VOX primär zum Einsatz kommt.	
Daher wurde im vorliegenden Dossier der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA grundsätzlich gefolgt, jedoch innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen aus Gründen der Vollständigkeit und gemäß der zugelassenen Therapieoptionen separat und ergänzend betrachtet.	
Ungeachtet der zusätzlichen Darstellung der DAA-erfahrenen jugendlichen Patienten im Dossier ist ein Zusatznutzen im Vergleich zu den vom G-BA festgelegten zVT auch nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) als nicht belegt anzusehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 3f, Z 18ff S 6f, Z 10ff	Anmerkung: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an, dass der pU trotz seiner Angabe, der Festlegung der zVT des G-BA grundsätzlich zu folgen, eine weitere Aufteilung innerhalb der Zielpopulation nach Vorbehandlung vornimmt. Dabei betrachtet der pU mit DAA-vorbehandelte Jugendliche getrennt von DAA-naiven Jugendlichen, auch wenn aus seiner Sicht davon auszugehen ist, dass es sich bei Ersteren nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt. Er unterteilt diese Teilpopulation weiterhin danach, ob in der Vortherapie NS5A-Inhibitoren eingesetzt wurden. Für die Population der DAA-vorbehandelten Jugendlichen legte der pU laut IQWiG jeweils eine von der Festlegung des G-BA abweichende zVT fest: Für NS5A-naive Jugendliche Ledipasvir (LDV)/SOF oder Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) für alle Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotypen (GT), für NS5A-vorbehandelte Jugendliche argumentiert der pU, dass es keine zugelassene Therapieoption gebe, und benennt beobachtendes Abwarten als zVT. Position Gilead Sciences:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zwar sind die derzeit verfügbaren DAA-Therapien zunächst für alle Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion zugelassen, allerdings ergeben sich hinsichtlich der vorbehandelten Patienten zulassungsgemäß Einschränkungen entsprechend der Art ihrer Vorbehandlung: So kann die Wirksamkeit von DAA nach Versagen einer DAA-basierten Therapie aufgrund von unter Therapie selektierten Resistenz-assoziierten Varianten (RAV¹) des HCV beeinträchtigt sein [1]; dabei sind sowohl NS5A-Inhibitoren als auch NS3/4A-Protease-Inhibitoren innerhalb ihrer Substanzklasse kreuzresistent. Anders als nach Versagen einer NS3/4A-Protease-Inhibitor-basierten Therapie stellt die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie aufgrund der fehlenden Behandlungsoptionen ein erhebliches klinisches Problem dar. Dies insbesondere auch, weil alle für die Ersttherapie empfohlenen Standardtherapieregime einen NS5A-Inhibitor enthalten [1-3], und entsprechend bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie vorliegt. Hinzu kommt, dass die bei Therapieversagen auf einen NS5A-	Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir sowie Sofosbuvir/Velpatasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin stellt wie bereits beschrieben mittlerweile nur noch eine nachrangige Therapieoption dar und wird daher aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

¹ Mittlerweile werden die mit einer Resistenz assoziierten Virusmutanten primär als "Resistenz-assoziierte Substitution (RAS)" bezeichnet; zur Wahrung der Konsistenz mit den Referenzen wurde im Dossier weiterhin der Begriff "Resistenz-assoziierte Variante (RAV)" gewählt.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Inhibitor selektierten RAV anders als die NS3/4A-RAV zumeist über Jahre persistieren.	Zusammenfassend werden somit die Optionen
	SOF/VEL/VOX wurde primär als Salvage-Regime für Patienten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie entwickelt [4], hier insbesondere auch für die Re-Therapie von Patienten nach Behandlung mit einem NS5A-Inhibitor (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2.2). Entsprechend wird SOF/VEL/VOX auch im klinischen Alltag im Grunde ausschließlich bei DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten eingesetzt.	Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei sind Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir für alle Genotypen gleichermaßen zweckmäßig, während Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption darstellt
	Vor diesem Hintergrund wurde im vorliegenden Dossier der zVT-Festlegung des G-BA grundsätzlich gefolgt und innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen aus Gründen der Vollständigkeit und gemäß der zugelassenen Therapieoptionen separat und ergänzend betrachtet. Auch wenn in Übereinstimmung mit der Auffassung des G-BA [5] davon auszugehen ist, dass es sich bei den jugendlichen DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt, stellen diese Patienten die Population dar, bei denen SOF/VEL/VOX schlussendlich im klinischen Alltag primär zum Einsatz kommt [6].	
	Im Rahmen einer gesonderten Betrachtung wäre für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten die Ableitung eines Zusatznutzens aufgrund der besonderen Datenlage möglich, da unter dieser zVT das dauerhafte Ansprechen mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden kann. Dies gilt jedoch natürlich nicht im Vergleich zu den vom G-BA als zVT benannten DAA. Ungeachtet dessen wird dem G-BA gefolgt und es wird mit der Bewertung "Zusatznutzen nicht belegt" vollumfänglich konform gegangen. Vorgeschlagene Änderung:	
S 4, Z 33f S 8, Z 18ff S 9, Z 27f	Anmerkung: Das IQWIG führt an, dass die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis 1-armiger Studien nur im Falle von sehr großen Effekten im Vergleich zur zVT möglich wäre. Des Weiteren führt das IQWiG an, dass der pU keine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der von ihm gewählten Vergleichstherapie für DAA-vorbehandelte, NS5A-vorbehandelte Jugendliche vorlegt. Position Gilead Sciences: Es ist richtig, dass auf Basis einarmiger oder nicht-vergleichender Studien ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, wenn ein	Die vorgelegte einarmige Studie G367-1175 ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dramatischer Effekt im Vergleich zur zVT vorliegt. Dies wurde auch in Modul 4A ausgeführt und in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass für den Fall, dass kein direkter Vergleich mit der zVT möglich ist und keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden können, für die Teilpopulationen 1a und 1b der DAA-naiven Jugendlichen sowie für die Teilpopulation 2a der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen auf eine Suche nach weiteren Studien mit einem geringeren Evidenzgrad verzichtet wird, da die für die Ableitung eines Zusatznutzens bei nichtadjustierten indirekten Vergleichen notwendigen Effektunterschiede im Sinne eines dramatischen Effekts für SOF/VEL/VOX im Vergleich zu anderen DAA-basierten Regimen hier keinesfalls zu erwarten sind. Für die im Dossier ergänzend und separat betrachtete Teilpopulation 2b der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen kann im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten aufgrund der besonderen Datenlage ein Zusatznutzen auch ohne Durchführung eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet werden, da unter der Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten das dauerhafte Ansprechen mit hoher Sicherheit nicht erreicht werden kann. Dies wurde bereits in vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung in der Indikation HCV bestätigt, nicht nur gegen die zVT beobachtendes Abwarten, sondern auch	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 unter Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir bei allen 21 Patientinnen und Patienten (100 %) erreicht. Die Ergebnisse der Studie G367-1175 liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es traten keine Todesfälle, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis sowie keine unerwünschten 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. gegen die Therapien Peginterferon alfa in Kombination mit	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ribavirin und Best Supportive Care als zVT [7-10]. Vorgeschlagene Änderung: -	
S 13, Z 29ff	Anmerkung: Das IQWiG führt an, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten entsprechend größer sein kann, wenn man davon ausgeht, dass auch noch nicht diagnostizierte und noch nicht gemeldete Fälle von der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) umfasst sind.	
	Position Gilead Sciences: Nicht-diagnostizierte Jugendliche haben keinen Einfluss auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da schlussendlich nur diagnostizierte Patienten einer Therapie zugeführt werden [11]. Auch in anderen Verfahren der Nutzenbewertung zu HCV, aber beispielsweise auch in der Indikation zum humanen Immundefizienzvirus (HIV), wurden für die Ermittlung der Zielpopulation die nicht-diagnostizierten Patienten ungeachtet möglicher Unsicherheiten nicht weiter berücksichtigt [11-20].	Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sowie der Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie im Dossier ausgeführt hat auch die Einführung des HCV- Screenings im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung keinen Einfluss auf die Prävalenz in der hier relevanten Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, da es für Personen ab dem 35. Lebensjahr erfolgt.	
	Im Hinblick auf noch nicht gemeldete Fälle wurde bei der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation eine entsprechende Annahme in Modul 3A, basierend auf Prävalenz und Inzidenz und deren angenommener Entwicklung, getroffen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass durch die Ermittlung der Patientenzahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut übermittelten Meldefälle aufgrund der Meldepflicht so gut wie alle Jugendlichen mit einer diagnostizierten Hepatitis C-Infektion erfasst werden [12, 13].	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Nicht-diagnostizierte Patienten werden bei der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 14, Z 1ff	Anmerkung: Das IQWiG ordnet die GKV-Zielpopulation des aktuellen Verfahrens zu SOF/VEL/VOX zum vorherigen Verfahren zu SOF/VEL aus dem Jahr 2020 ein. Dazu merkt es an, dass sich in den beiden Dossiers maßgeblich der Anteil der aus früheren Jahren infrage kommenden Patienten unterscheidet: Während der Anteil von 7,1% im aktuellen Dossier (Schritt 2) auf angegebenen Quellen beruht, wurden für den Anteil von 20% im Dossier zu SOF/VEL keine Quellenangaben gemacht [21]. Position Gilead Sciences:	
	Für das Dossier zu SOF/VEL vom September 2020 wurde für die Ermittlung der Zielpopulation der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) auf Basis der bereits 2017 erfolgten Zulassung von DAA für die Population der Jugendlichen davon ausgegangen, dass nach Verfügbarkeit der ersten DAA-Therapien für diese Altersgruppe ein Großteil (80%) der Patienten in der Altersgruppe von 12 bis <18 Jahren bereits erfolgreich mit DAA therapiert wurde. Somit verblieben 20% DAA-naive Jugendliche, die für eine Therapie mit SOF/VEL in Frage kamen (prävalente Population). Die Annahme dieses Anteils der aus früheren Jahren infrage kommenden Patienten stellte eine reine Schätzung des pU auf Basis der Verfügbarkeit der DAA-Therapien dar [22].	Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sowie der Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im vorliegenden Dossier zu SOF/VEL/VOX wurde im Hinblick auf den Anteil der aus früheren Jahren infrage kommenden Patienten ebenfalls davon ausgegangen, dass aufgrund der bereits 2017 erfolgten Zulassung von DAA für die Population der Jugendlichen ein Großteil, respektive seit der Zulassung der pangenotypischen Regime GLE/PIB (2019) und SOF/VEL (2020) alle Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren bereits erfolgreich therapiert sind (100%). Entsprechend wurde die Annahme getroffen, dass es keine prävalenten DAA-naiven Jugendlichen gibt. Da für das zu bewertende Arzneimittel SOF/VEL/VOX Patienten mit einem Versagen auf eine DAA-, respektive NS5A-haltige Therapie zur Zielpopulation zählen, wurde im Weiteren deren Anteil ermittelt. Aufgrund der hohen SVR-Raten unter einer DAA-Therapie wurde angenommen, dass lediglich bei einem kleinen Teil der Jugendlichen ein Therapieversagen vorliegt, das aufgrund der zur Verfügung stehenden und in den Leitlinien empfohlenen Therapien einem Versagen auf eine NS5A-basierte DAA-Therapie gleichzusetzen ist (siehe Modul 3A). Dieser Anteil der Patienten mit Therapieversagen wurde auf Basis von Publikationen berechnet [6, 23]. Die so ermittelte Anzahl der Patienten stellte den prävalenten Anteil der Zielpopulation dar.	
	Entsprechend wurde im Dossier zu SOF/VEL davon ausgegangen, dass von der prävalenten Population 20% für die Zielpopulation in	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Frage kommen und im Dossier zu SOF/VEL/VOX 0%. Im Dossier zu SOF/VEL/VOX wurde noch berechnet, bei wie vielen der bereits therapierten Patienten ein Versagen auf eine DAA-Therapie vorlag, da diese Patienten mit SOF/VEL/VOX – im Gegensatz zu SOF/VEL – re-therapiert werden können. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation beider Dossiers basiert somit auf unterschiedlichen Annahmen im Hinblick auf die verbleibende prävalente Population und kann daher nicht direkt verglichen werden. Beide Annahmen sind für sich plausibel in ihrer Größenordnung. Zum jetzigen Zeitpunkt würde auch für SOF/VEL hinsichtlich der prävalenten Population die Annahme getroffen werden, dass sie bereits zu 100% therapiert ist und entsprechend keine Patienten für die Zielpopulation in Frage kommen.	
	Vorgeschlagene Änderung: Die Abweichungen in den Patientenzahlen zwischen den Dossiers zu SOF/VEL und SOF/VEL/VOX sind im Hinblick auf die jeweils getroffenen Annahmen plausibel.	
S 14, Z 12ff S 17, Tab 8	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass der pU keine Angaben zur Anzahl der Patienten je Fragestellung (Fragestellung 1: Genotyp 1, 4, 5 oder 6; Fragestellung 2: Genotyp 2 oder 3) macht. Position Gilead Sciences:	Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl für die Genotypen sowie der Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen sind aufgrund der Übertragung von Anteilswerten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die zu bewertende Intervention SOF/VEL/VOX ist pangenotypisch, insofern wurde keine Unterteilung der Zielpopulation nach Genotyp vorgenommen. Ungeachtet dessen finden sich die entsprechenden Angaben unter Berücksichtigung der in Modul 3A beschriebenen Annahmen zur Verteilung der Genotypen ² in den in Modul 5 abgelegten Dokumenten zur Herleitung der Zielpopulation für SOF/VEL/VOX (121_Gilead Sciences GmbH_2021.xlsx).	für Erwachsene auf die hier relevante Altersgruppe jeweils mit Unsicherheit behaftet.

² Bei der Verteilung der HCV-Genotypen wird angenommen, dass HCV-GT 1 mit 73,6% am häufigsten vorkommt, gefolgt von HCV-GT 3 mit 14,7%, HCV-GT 2 mit 8,6% und HCV-GT 4 mit 3,1% [1]. Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen keine Daten vor, es wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen (je 0,1%, [24]).

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verteilung der GT	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a	
	GT 1,4-6	19-30	
	GT 2 oder 3	6-9	
	Gesamt	25-39	
	Dezimalstellen hinter dem daher zu Abweichungen a wurden für die aufeinande (2 Nachkommastellen) zu	enzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne I Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es ufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen er folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen Grunde gelegt. versicherung; GT: Genotyp	
	Vorgeschlagene Änd	derung:	

Literaturverzeichnis

- [1] 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. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020 Nov;73(5):1170-218.
- [3] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [4] Gilead Sciences Inc. Section 2.5 Clinical Overview: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-dose Combination. 5. Dezember 2016.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [6] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Kanwal F, Wang X, Roberts M, et al. Poster number #FRI-233: Projection of Patients who Fail Treatment in the Era of Direct-Acting Antivirals. EASL Amsterdam 2017.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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 (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018.
- [10] 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.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 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 − Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥6 und <18 Jahre). 1. April 2021.
- [13] 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 –

- Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre). 17. Oktober 2019.
- [14] 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.
- [15] 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 Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018.
- [16] 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.
- [17] 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 Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
- [18] 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 Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil. 2013.
- [19] 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 Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid. 2016.
- [20] 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 neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 20. Dezember 2018.
- [21] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 1016. 23. Dezember 2020.
- [22] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa*). Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis <18 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg Modul 3A. 21. September 2020.
- [23] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Bethea ED, Kanwal F, Kowdley KV, et al. Hepatitis C virus retreatment in the era of direct-acting antivirals: projections in the USA. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2018 Apr;47(7):1023-31.
- [24] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008 Jan;46(1):34-44.

4.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04.02.2022
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir/ Vosevi®
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)
Vosevi® wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet.	
Das IQWiG merkt unter 2.1. an, dass der pU für keine der von ihm gebildeten Teilpopulationen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt und daher das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibe.	
Aus Sicht von MSD könne jedoch situativ eine Unterteilung der Zielpopulation in vorbehandelte Jugendliche mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) und in DAA-naive Jugendliche als sinnvoll erachtet werden.	Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation erachtet der G-BA es als sachgerecht, die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um die Option Sofosbuvir/Velpatasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.
	Darüber hinaus liegen die beobachteten virologischen Ansprechraten von Sofosbuvir/Velpatasvir in einer vergleichbaren Größenordnung wie die der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Glecaprevir/Pibrentasvir.
	Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin stellt wie bereits beschrieben mittlerweile nur noch eine nachrangige Therapieoption dar und wird daher aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend werden somit die Optionen Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir und Ledipasvir/Sofosbuvir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei sind Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir für alle Genotypen gleichermaßen zweckmäßig, während Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption darstellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

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

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da der angemeldete pharmazeutische Unternehmer auf sein Recht zur mündliche Stellungnahme verzichtet hat.

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: 2021-B-110 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir

Stand: Juni 2021

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

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir chronische Hepatitis C (CHC) bei 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 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren: • Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet; Beschluss vom 01.04.2021) • 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 Arz	neimittel:			
Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir J05AP56 Vosevi [®]	- I		~ ~	laut Beratungsanforderung: epatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg
Ribavirin J05AB04 Rebetol [®] Lösung	Jugendlic	hen (Kind	ler ab dem	nit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und n Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen (siehe [Stand FI 09/2020]
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa®				ng der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem 7 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI 03/2021]
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret®	Infektion Jahren ist	angewer keine Do Empfohlene Maviret bei t	det (siehe	en und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)- e Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Abschnitt 4.2: Kinder und Jugendliche: Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 sung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). [Stand FI 03/2021] Tabelle 2: Empfohlene Behandlungs- dauer für Maviret bei Patienten, bei de- nen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofos- buvir + Ribavirin versagt hat Genotyp Empfohlene Behand-
		Ohne Zirrhose	Zirrhose	Ohne Zirrhose Zirrhose
	Alle HCV- Genotypen	8 Wochen	12 Wochen	GT 1, 2, 4-6 8 Wochen 12 Wochen GT 3 16 Wochen 16 Wochen

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
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 06/2020] Tabelle 3: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi Patientengruppe* Behandlung und Dauer Patienten mit CHC Sovaldi + Ribavirine vom Genotyp 3 für 12 Wochene Patienten mit CHC Sovaldi + Ribavirine vom Genotyp 3 für 24 Wochene * Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).				
Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AX65 Harvoni®	Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 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 07/2020]				
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: 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). [Stand FI 09/2018]				
Peginterferon alfa-2b L03AB10	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				

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

PegIntron®

(in Deutschland nicht im Vertrieb)

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 Peglntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

Dauer der Behandlung:

- 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 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 log10 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 log10 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 fuhren 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 11/2020]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen (Stand: 05/2020)



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-110 (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. Mai 2021



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	
2 Systematische Recherche	
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse	
3.2 Cochrane Reviews	9
3.3 Systematische Reviews	9
3.4 Leitlinien	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	26
Referenzen	
Anhang	30



Abkürzungsverzeichnis

AWG Anwendungsgebiet

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

CHC Chronische Hepatitis C

ECRI Guidelines Trust

G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss

GIN Guidelines International Network

GoR Grade of Recommendations

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

RR Relatives Risiko

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization



1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronische 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, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 06.06.2019 durchgeführt, die Folgerecherchen am 20.02.2020 und 04.02.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen 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 Recherche ergab 1105 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. 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. Nachträglich wurde ein im April 2021 veröffentlichter Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert und aufgenommen, sodass insgesamt 10 Quellen eingeschlossen wurden. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2021 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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

Anwendungsgebiet

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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 17kg angewendet (siehe Abschnitte. 4.2 4.4 und 5.1).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01. April 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 17kg angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

a) bis d): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



G-BA, 2019 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre) vom 17. Oktober 2019

Neues Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 11. März2019)

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).

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

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

a) und b): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) vom 05. April 2018

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3:
 - Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der Vergleichstherapie sind zu beachten.

- 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" im Verhältnis zur zweckmäßigen gültig bis: unbefristet zweckmäßigen (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber zVT

a) und b) Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [4].

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 bei Jugendlichen) vom 15. Februar 2018

Neues Anwendungsgebiet (lt. 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).

Zweckmäßige Vergleichstherapie und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus</u> Peginterferon alfa:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ribavirin plus Peginterferon alfa

Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ribavirin plus</u> Peginterferon alfa:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im AWG identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im AWG identifiziert.

3.4 Leitlinien

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2021 [1].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Last update: August 27, 2020

- Repräsentatives Gremium: Beteiligung von Patientinnen und Patienten unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft teilweise 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:

from 2010 to the present (last update: November 6, 2019)

LoE und GoR

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.

- 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.



I	Evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective.
П	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment.
lla	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.

Empfehlungen

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children With HCV Infection		
RECOMMENDED	RATING 1	
Routine liver biochemistries at initial diagnosis and at least annually thereafter are recommended to assess for disease progression.	I, C	
Appropriate vaccinations are recommended for children with chronic HCV infection who are not immune to hepatitis B virus and/or hepatitis A virus to prevent these infections.	I, C	
Disease severity assessment via routine laboratory testing and physical examination, as well as use of evolving noninvasive modalities (ie, elastography, imaging, or serum fibrosis markers) is recommended for all children with chronic HCV infection.	I, B	
Children with cirrhosis should undergo hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance and endoscopic surveillance for varices per standard recommendations.	I, B	
Hepatotoxic drugs should be used with caution in children with chronic HCV infection after assessment of potential risks versus benefits of treatment. Use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, and/or therapeutic doses of acetaminophen are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C	
Solid organ transplantation and bone marrow transplantation are not contraindicated in children with chronic HCV infection.	II, C	
Anticipatory guidance about the potential risks of ethanol for progression of liver disease is recommended for adolescents with chronic HCV infection and their families. Abstinence from alcohol and interventions to facilitate cessation of alcohol consumption, when appropriate, are advised for all persons with chronic HCV infection.	I, C	

Hintergrundinformation:

[...] In children with advanced fibrosis from chronic HCV infection, medications that are known to accelerate hepatic fibrosis (eg, methotrexate) should be avoided, if possible. Similarly, abstinence from alcohol use is strongly advised to minimize disease progression. Although corticosteroids and other immunosuppressants may enhance HCV replication, they are not contraindicated in children with HCV infection and should be prescribed for appropriate indications based on overall risks versus benefits. Of note, icteric flares of HCV—as reported in children and adults with chronic HBV—have not been reported in children receiving an organ transplant or cytotoxic chemotherapy. Although underlying liver disease is a risk factor for development of sinusoidal obstruction syndrome following bone marrow transplantation, the presence of HCV infection should not delay this therapy.



To remain well, untreated children with chronic hepatitis C are encouraged to maintain a healthy body weight due to the known deleterious effects of insulin resistance on fibrosis progression with HCV infection (Kukla, 2015); (Petta, 2011); (Cua, 2008); (Moucari, 2008). Commonly used medications, such as antimicrobial agents, antiepileptics, and cardiovascular agents, should be dosed per standard recommendations. However, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin should be avoided, if possible, in children with cirrhosis and esophageal varices due to concerns of gastrointestinal bleeding and nephrotoxicity. Acetaminophen is a safe and effective analgesic for children with chronic HCV infection when dosed per package insert recommendations.

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 1	
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 versus delaying treatment until age 18. The researchers reported the incremental cost-utility ratio for early vs delayed DAA therapy was <\$12,000 per 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). FDA-approved DAA regimens are available for children aged 3 to <18 years with genotype 1, 4, 5 or 6 infection and for children aged 6 to <18 years with any HCV genotype



Recommended regimens listed by age:

Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a

RECOMMENDED	DURATION	RATING 1
Combination of ledipasvir/sofosbuvir (weight-based dosing; see Table 1) for children aged ≥3 years with genotype 1, 4, 5, or 6	12 weeks	I, B
Combination of sofosbuvir/velpatasvir (weight-based dosing; see Table 2) for children aged ≥6 years or weighing ≥17 kg with any genotype	12 weeks	I, B
Combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) for adolescents aged ≥12 years or weighing ≥45 kg with any genotype	8 weeks	I, B
a Child Dugh A		

^a Child-Pugh A

Recommended regimens listed by age:

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

RECOMMENDED	DURATION	RATING 1
Genotype 1: Combination of 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 of 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, with compensated cirrhosis ^a	24 weeks	I, C
Genotype 4, 5, or 6: Combination of 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, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	12 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, without cirrhosis	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, with compensated cirrhosis ^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, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^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 no NS5A inhibitor exposure, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^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 no NS3/4A protease inhibitor exposure, without cirrhosis or with compensated cirrhosis ^a	16 weeks	I, C
a Child-Pugh A		

Hintergrundinformation:

Ledipasvir/Sofosbuvir

Ledipasvir/sofosbuvir is approved for use in children aged 3 through 17 years with genotype 1, 4, 5, or 6 infection. 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.

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). Among children <12 years of age, dosing is weight based (see Table 1). Twelve weeks of ledipasvir/sofosbuvir is recommended for treatment-naive children and adolescents aged ≥3 years without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A). This regimen is also recommended for interferon-experienced (± 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.

The combination of ledipasvir/sofosbuvir is the only treatment option for children with genotype 1, 4, 5, or 6 infection who are 3 to <6 years of age. It is also a good option for older children and adolescents with these genotypes.

Sofosbuvir/Velpatasvir

The efficacy of sofosbuvir/velpatasvir once daily for 12 weeks was evaluated in an open-label trial among 173 pediatric participants aged ≥6 years with genotype 1, 2, 3, 4, or 6 infection, without cirrhosis or with compensated cirrhosis. Eighty-five percent of participants (147/173) were treatment naive and 15% (26/173) were treatment experienced. Overall SVR12 was ≥92% across genotypes (Jonas, 2019a). Among 102 adolescents aged 12 to <18 years, 78% (n=80) were treatment naive and 22% (n=22) were treatment experienced. The median age was 15 years (range 12 to 17 years); 51% were female. The genotype distribution among the participants was 74% genotype 1, 6% genotype 2, 12% genotype 3, 2% genotype 4, and 6% genotype 6. No adolescents had known cirrhosis. The majority (89%; 91/102) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% in adolescents with genotype 1, 91% in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2, 4, or 6. One participant discontinued treatment at week 4 and subsequently relapsed. The other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up). Among 71 children aged 6 to <12 years, the genotype distribution was 76% genotype 1, 3% genotype 2, 15% genotype 3, and 6% genotype 4. None of the participants had known cirrhosis. Ninety-four percent (n=67) were treatment naive and 6% (n=4) 4 were treatment experienced. The median age was 8 years (range 6 to 11 years); 54% were female. The majority of children (94%; 67/71) had been infected through vertical transmission. SVR12 rates were 93% (50/54) in children with genotype 1, 91% (10/11) in those with genotype 3, and 100% in participants with genotype 2 (2/2) or genotype 4 (4/4). One participant had on-treatment virologic failure; the other 4 participants who did not achieve SVR12 did not meet virologic failure criteria (lost to follow-up).

Sofosbuvir/velpatasvir was approved by the FDA for pediatric patients aged ≥6 years in March 2020. Given its pangenotypic activity, safety, and efficacy, sofosbuvir/velpatasvir is recommended as a first choice



for HCV treatment in children and adolescents at least 6 years of age. Due to reports from experience among adults, coadministration of sofosbuvir/velpatasvir with amiodarone is not recommended due to the risk for symptomatic bradycardia.

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 <u>registration trial, 47 adolescents</u> 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 coinfected, 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, <u>EXPEDITION-8 evaluated 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir among 343 treatment-naive adults with genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and compensated cirrhosis.</u> 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 a 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.

Sofosbuvir plus Ribavirin

In September 2019, the FDA approved weight-based sofosbuvir plus ribavirin (see Table 3) for treatment-naive or interferon-experienced (± 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, 2020). 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 5 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 beginning at 3 years of age. The HCV guidance panel recommends delaying treatment pending approval of a pangenotypic regimen unless there is a compelling need for immediate antiviral treatment of children aged 3 through 5 years with genotype 2 or 3 infection.

Referenzen:

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.

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.

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.

Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis, and fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology. 2008;48:723-731.

F orns 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.



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.

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.

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].

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. Boston, Massachusetts; 2019.

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.

Kukla M, Piotrowski D, Waluga M, Hartleb M. Insulin resistance and its consequences in chronic hepatitis C. Clin Exp Hepatol. 2015;1(1):17-29.

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

Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. Gastroenterology. 2008;134:416-423.

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.

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.

Petta S, Camma C, DiMarco V, et al. Hepatic steatosis and insulin resistance are associated with severe fibrosis in patients with chronic hepatitis caused by HBV or HCV infection. Liver Int. 2011;31:507-515

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.

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. 2020;71(1):31-43.

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].

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.

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.

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

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.



Sarrazin C et al., 2018 [8], Sarrazin C et al., 2020 [7] und Zimmermann et al. 2018 [10].

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

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

Zielsetzung/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.

<u>LoE</u>

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)			Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
accurate?	of cross sectional studies with consistently applied reference		Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies		Case-series or case- control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
	of randomized trials or n-of-1 trials		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	1	A	starke Empfehlung
sollte	II	В	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:
 - o einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
 - o dem Evidenzgrad,
 - o der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
 - o der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
 - o 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*

→ Kommentar:

Übersicht der empfohlenen Therapieregimen bei Erwachsenen im Anhang

Hintergrundinformation:

Für eine antivirale Therapie der akuten Hepatitis C liegen <u>für die Altersgruppe keine Daten</u> 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

[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 [6].

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

Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper

Zielsetzung/Fragestellung

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 (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 μg/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α-2b	3-18	1-6	1.5 μg/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 <u>recently published registration trial, 100 patients</u> 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 <u>recently published prospective</u>, <u>open-label</u>, <u>uncontrolled registration trial</u>, 52 <u>patients</u> 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.

World Health Organization (WHO), 2018 [9].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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: Beteiligung von Patientinnen und Patienten 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

Sonstige methodische Hinweise

k.A.

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

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.

In 2017, two DAA regimens (sofosbuvir/ledipasvir and sofobuvir/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-naive and experienced adolescents were treated with sofosbuvir/ledispasvir 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 pegylatedinterferon 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 genoptypes. 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 HCVinfected 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 peginterferonalpha2b 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, 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.



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 02 of 12, February 2021) am 03.02.2021

#	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 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 03.02.2021

#	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 reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR nolications[tiab] OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR database[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR database[tiab] OR newspaper article[pt])) OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[mh] OR publication*[tiab] OR publication*[tiab] OR meta-analy*[tw] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medli



#	Suchfrage
	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 analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))
5	(#4) AND ("2016/02/01"[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 03.02.2021

#	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 ("2016/02/01"[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]. 21.01.2021. Alexandria (USA): AASLD; 2021. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_January_21_2021.pdf.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4769/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir nAWG D-575 BAnz.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 5. April 2018 Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, Patienten zwischen 12 und 18 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-322/2018-04-05 Geltende-Fassung Sofosbuvir-nAWG D-312.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 15. Februar 2018 Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-309/2018-02-15 Geltende-Fassung Ledipasvir-Sofosbuvir nAWG D-304.pdf.
- 5. 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: 04.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-456/2019-10-17_Geltende-Fassung_Glecaprevir-Pibrentasvir_nAWG_D-441.pdf.
- 6. 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.
- 7. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion Z Gastroenterol 2020:58(11):1110-1131.
- 8. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neuman UP, Schirmacher P, H. S, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion: AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol 2018;56:756-838.
- 9. **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: 03.02.2021]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1.



 Zimmermann T, Jansen PL, Sarrazin C, Vollmar J, Zeuzem S. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion"; Leitlinienreport; AWMF-Register-Nr. 021-012. Z Gastroenterol 2018;56(7):e53-e115.



Anhang

Abbildung 1: Therapie der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen (Extraktion aufgrund der Empfehlung 7.2.1 zur Behandlung bei Kindern, Sarrazin et al. 2018 [8])

► Tab. 4.2.1 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 1¹

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne	Pat. ohne Zirrhose			Pat. mit komp. Zirrhose		
		TN ²	TE ³	BOC/TVR ⁴	TN ²	TE ³	BOC/TVR⁴	
LDV + SOF	8	x ⁵						
LDV + SOF	12	х	x	х	X ₆	x ⁶	x ⁶	
VEL + SOF	12	x	х	х	х	x	х	
PTV/r + OBV + DSV + RBV (1a)	12	×	х		x ⁷	x ⁷		
PTV/r + OBV + DSV (1b)	8	x ⁸						
PTV/r + OBV + DSV (1b)	12	X	x		х	x		
GZR + EBR (1a)	12	x ⁹	X ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	x ⁹	
GZR + EBR (1b)	12	x	x	x ⁹	х	х	X ⁹	
DCV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x)11	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	(x) ¹¹	
SMV + SOF ± RBV ¹⁰	12	(x) ¹¹	(x) ¹¹		(x) ¹¹	(x) ¹¹		

¹ HCV-Genotyp 1a (1a) oder 1b (1b). Für andere HCV-Genotyp-1-Subtypen liegen kaum Daten vor und eine Behandlung wird äquivalent zum HCV-Genotyp 1a empfohlen.

- 8 Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1b-Infektion und fehlender Leberzirrhose sollte eine Therapie über 8 Wochen erfolgen; siehe auch Erläuterungen.
- ⁹ Bei Patienten mit einer HCV-Genotyp-1a-Infektion und einer Ausgangs-Viruslast > 800 000 IU/ml oder viralen Resistenzen im Bereich des NS5A-Gens (M/L28T/A, Q/R30E/H/R/G/K/L/D, L31 M/V/F, H58 D, Y93C/H) sollte eine Therapieverlängerung auf 16 Wochen erfolgen und zusätzlich Ribavirin gegeben werden. Bei einer Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.
- Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase-3-Untersuchungen mit eingeschränkter Zulassung bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit dieser Therapieregime in der Schweiz und in Österreich.
- 11 Bei Patienten mit negativen Prädiktoren wie Zirrhose oder Versagen auf eine Vortherapie sollte zusätzlich Ribavirin gegeben und die Therapie ggf. auf 24 Wochen verlängert werden.
- ► Tab. 4.2.2 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 2.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	×	х	х	х
SOF + RBV	12	х			

¹ TN, therapie-naiv

² TN: therapie-naiv.

³ TE: therapie-erfahren (Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

⁴ BOC/TVR, Vortherapie mit Boceprevir, Telaprevir oder auch anderen Protease-Inhibitoren als Triple-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin.

⁵ Für Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<6 Millionen IU/ml), siehe auch Erläuterungen.

⁶ Bei negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie und / oder Thrombozytenzahlen < 75 000/µl kann zusätzlich Ribavirin gegeben und / oder die Therapie auf 24 Wochen verlängert werden.</p>

Paei Patienten mit einer HCV-Subtyp-1a-Infektion, Leberzirrhose und einem neg. Prädiktor (AFP ≥ 20 ng/ml, Thrombozyten < 90/nl, Albumin < 35 g/l) sollte eine Verlängerung der Therapie auf 24 Wochen erfolgen.</p>

² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)



4.2.3 HCV-Genotyp 3

EMPFEHLUNG 4.2.3

Für Patienten mit einer HCV-Genotyp-3-Infektion werden unter Berücksichtigung des Zirrhosestatus, des Vortherapiestatus, der Komedikation, ev. Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen folgende Therapieoptionen empfohlen (siehe auch

- ► Tab. 4.2.3 Therapieregime):
- Velpatasvir plus Sofosbuvir f
 ür 12 Wochen (Ib/A)
- Daclatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen bei Patienten ohne Leberzirrhose (Ib/A)

Konsensstärke: 98 %, starker Konsens

► Tab. 4.2.4 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 4.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN ¹	TE ²	TN ¹	TE ²
VEL + SOF	12	x	x	x	x
PTV/r + OBV + RBV	12	х	x	x	х
LDV + SOF	12	х	x	X ³	X ³
GZR + EBR	12	x ⁴	x ⁴	x ⁴	x ⁴
SMV + SOF ⁵	12	х	x	x	x
DCV + SOF ± RBV ⁵	12	х	х		

¹ TN, therapie-naiv

► Tab. 4.2.5 Übersicht der empfohlenen Therapieregime beim HCV-Genotyp 5 und 6.

Therapieregime	Dauer (Wo.)	Pat. ohne Zirrhose		Pat. mit komp. Zirrhose	
		TN1	TE ²	TN1	TE ²
LDV + SOF	12	x	x	x	x
VEL + SOF	12	х	x	х	х

¹ TN: therapie-naiv.

² TE, therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV)

³ Bei Patienten mit Zirrhose kann zusätzlich Ribavirin gegeben werden.

⁴ Bei Patienten mit negativen Prädiktoren, wie z. B. Versagen auf eine Vortherapie, einer Ausgangsviruslast über 800.000 IU/ml HCV-RNA oder einer Leberzirrhose ist die Bedeutung der zusätzlichen Gabe von Ribavirin und / oder die Therapieverlängerung auf 16 Wochen nicht genau bekannt (siehe Erläuterungen).

⁵ Nicht als Standardtherapie, da keine vollständige Phase 3 Untersuchung durchgeführt wurde (geringe Patientenzahlen bzw. fehlende Evaluation der zusätzlichen Gabe von Ribavirin). Siehe auch Erläuterungen. Keine Zulassung bzw. Erstattungsfähigkeit von Simeprevir in Österreich.

² TE: therapie-erfahren (i. d. R. Vorbehandlung mit (PEG)-Interferon ± RBV).

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

2021-B-110

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 06.05.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Das primäre Ziel der Therapie der Hepatitis-C-Infektion ist die Heilung der Erkrankung (Sustained Viral Response, SVR). Die dazu notwendigen Wirkstoffe (Direct Antiviral Agents, DAA) sind für Kinder und Jugendliche in Europa zugelassen. Bei Kindern und Jugendlichen bestand wegen mangelnder Studienlage und der verzögerten Zulassung von DAAs für Kinder lange das Therapieziel auch in einer Verhinderung der Progression der Krankheit bis hin zur Leberzirrhose und zum Leberversagen. Mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder und Jugendliche gilt die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien als obsolet (1-3).

Folgende Wirkstoffe bzw. Kombination sind für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren bis < 18 Jahre zugelassen (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni[®]) für die Genotypen 1 und 4. Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi[®], Ribavirin[®]) für die Genotypen 2 und 3. Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa[®]) für die Genotypen 1 bis 6. Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret[®]) für die Genotypen 1 bis 6.

Harvoni®: Die Kombination Ledipasvir und Sofosbuvir (Harvoni® 45 mg/200 mg bzw. 90 mg/400 mg Filmtabletten) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (4). Ab einem Körpergewicht von > 35 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (90 mg Ledipasvir und 400 mg Sofosbuvir).

Sofosbuvir (Sovaldi® 200 mg und 400 mg Filmtabletten) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 Tablette pro Tag) (5). Die Dosis beträgt 200 mg Sofosbuvir, ab einem Körpergewicht von 35 kg werden 400 mg Sofosbuvir verabreicht. Sofosbuvir wird nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Ribavirin verabreicht (6). Für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind

orale Granulate von Sovaldi[®] erhältlich (**150 mg oder 200 mg Sovaldi[®] befilmtes Granulat im Beutel**).

Ribavirin (Rebetol® 40 mg/ml Lösung) ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen, die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen (6). Ribavirin darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

Epclusa*: Die Kombination Sofosbuvir und Velpatasvir (**Epclusa**** **200 mg/50 mg und 400 mg /100 mg Filmtabletten**) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von sechs Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen (1 x pro Tag) (7). Ab einem Körpergewicht von > 30 kg wird eine höhere Dosis verabreicht (400 mg Sofosbuvir und 100 mg Velpatasvir).

Maviret[®]: Die Kombination 300 mg Glecaprevir und 120 mg Pibrentasvir (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag zur gleichen Zeit) (Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten) ist zugelassen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (8).

Die aktuelle S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion" empfiehlt für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren wie für Erwachsene (2):

Eine akute Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter sollte wie bei Erwachsenen behandelt werden. 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:

- Die Therapie soll mit einem Interferon-freien Therapieregime durchgeführt werden (Ia/A).
- Bei bekannter Ribavirin-Intoleranz oder voraussehbaren erheblichen Nebenwirkungen sollte bei gleicher Wirksamkeit eine Ribavirin-freie Therapie bevorzugt eingesetzt werden (IIa/B).

DAA-naive Patienten ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen bei einem Einsatz von pangenotypischen Therapieregimen wie folgt behandelt werden:

- Glecaprevir plus Pibrentasvir für 8, 12 oder 16 Wochen (Ib/A).
- Velpatasvir plus Sofosbuvir für 12 Wochen (Ib/A).

DAA-naive Patienten mit einer HCV-Genotyp-1 oder -4-Infektion ohne dekompensierte Zirrhose und ohne fortgeschrittene Niereninsuffizienz sollen unter Berücksichtigung des Vortherapiestatus, der Komedikation und eventueller Komorbiditäten und ggf. viraler Resistenzen bei einem Einsatz von genotypspezifischen Therapieoptionen wie folgt behandelt werden:

Ledipasvir plus Sofosbuvir f
 ür 8 oder 12 Wochen (Ib/A).

Seit dem Jahr 2017 ist die Kombinationstherapie aus Ledipasvir und Sofosbuvir bei Kindern mit einem Gewicht von mehr als 35 kg ab dem 12. Lebensjahr bei einer Infektion mit den HCV Genotypen 1, 4, 5 und 6 zugelassen (9). Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pangenotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie

zugelassen (10). Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen, sodass nun für Kinder und Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahren für alle HCV Genotypen hochwirksame antivirale Therapien zur Verfügung stehen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie stehen damit für Kinder und Jugendliche von 12 bis < 18 Jahren für die Behandlung der chronischen Hepatitis C zur Verfügung (1):

Sofosbuvir plus Ledipasvir (Harvoni[®]) für die Genotypen 1 und 4. Sofosbuvir plus Ribavirin (Sovaldi[®], Ribavirin[®]) für die Genotypen 2 und 3. Sofosbuvir plus Velpatasvir (Epclusa[®]) für die Genotypen 1 bis 6. Glecaprevir plus Pibrentasvir (Maviret[®]) für die Genotypen 1 bis 6.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen hat sich geändert und entspricht der von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation des Virus. Für Kombinationen von Sofosbuvir plus Ledipasvir und für Sofosbuvir plus Ribavirin ist zu berücksichtigen, dass sich die Therapie nach dem Genotypus richtet. Die Kombinationen Sofosbuvir plus Velpatasvir sowie Glecaprevir plus Pibrentasvir sind für alle Genotypen (1 bis 6) zugelassen.

Literatur

- 1. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; Epub ahead of print: 5. Januar 2021.
- 2. 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.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-

- <u>und Stoffwechselkrankheiten/021-012addl S3-Hepatitis-C-Virus HCV-Infektion Addendum 2020-11.pdf</u> (letzter Zugriff 3. Mai 2021). Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.
- 3. Kim NG, Kullar R, Khalil H, Saab S: Meeting the WHO hepatitis C virus elimination goal: Review of treatment in paediatrics. J Viral Hepat 2020; 27: 762-769.
- 4. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Harvoni® Filmtabletten". Stand: Juli 2020.
- 5. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Sovaldi[®] Filmtabletten". Stand: Juni 2020.
- 6. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen". Stand: September 2020.
- 7. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Epclusa® Filmtabletten". Stand: März 2021.
- 8. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Maviret* 100 mg/40 mg Filmtabletten", Stand: März 2021.
- 9. Jonas MM, Romero R, Sokal EM 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.
- 10. 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

2021-B-110

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Für die Behandlung von jugendlichen Patienten ab 12 bis < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30kg sind in Deutschland zugelassen:

Pangenotypische Regime:

Sofosbuvir und Velpatasvir (Epclusa®):

Die empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren beträgt eine 400mg/100mg Tablette einmal täglich oder zwei 200mg/50mg Tabletten einmal täglich für 12 Wochen und unterscheidet sich damit nicht von der Dosis bei Erwachsenen.

In einer Studie mit 102 Patienten von 12 bis < 18 Jahren (80 therapienaiv und 22 vorbehandelt) mit einem medianen Alter von 15 Jahren lag die SVR-Rate bei 95% (97/102). Sokal EM, Schwarz KB, Rosenthal P, et al., Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection in children and adolescents aged 3 to 17 years old through 24 weeks posttreatment (Poster 931, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020).

Eine weitere Studie wurde 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
In einem pädiatrischen Patienten-Register mit 441 Teilnehmern (3 – 17 Jahre; 192
Ledipasvir/Sofosbuvir; 156 Velpatasvir/Sofosbuvir und 93 Sofosbuvir/Ribavirin) zeigten sich keine Langzeitnebenwirkungen auf das Körperwachstum.

Wen J, Whitworth S, Leung DH, et al., Long-term follow-up of safety and efficacy of sofosbuvir-based HCV DAAs in pediatric patients (Poster 924, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 13-16 November 2020

• Glecaprevir und Pibrentasvir (Maviret®):

Im Jahr 2019 wurde mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine pan-genotypische Therapie für Jugendliche auf der Grundlage einer entsprechenden Studie zugelassen. Bei 47 Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit den Genotypen 1 bis 4 wurde nach einer 12-wöchigen Therapie eine SVR-Rate von 100% erreicht.

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). Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse, dass die Art und Weise, wie das Arzneimittel absorbiert, modifiziert und aus dem Körper ausgeschieden wurde, mit der bei Erwachsenen vergleichbar war. Aufgrund der für Erwachsene verfügbaren Daten wird davon ausgegangen, dass Maviret® auch bei Kindern mit den Genotypen 5 und 6 wirksam ist. Die Effektivität, die Dosierung und die Behandlungsdauer ist identisch zur Zulassung bei Erwachsenen.

Genotyp-spezifische Regime:

• Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) für die Genotypen 1 und 4:

Die nicht-pangenotypische Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ledipasvir (Harvoni®) ist für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren zugelassen. Ab einem Körpergewicht von 35 kg entspricht die Dosierung der Erwachsenendosis (eine Tablette mit 90mg/400mg einmal täglich). Bei einem Körpergewicht von 17kg bis < 35kg beträgt die Dosis eine Tablette mit 45mg/200mg einmal täglich.

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(2): 371-378. 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

• Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3:

Aufgrund der Nebenwirkungen von Ribavirin und der schlechteren Wirksamkeit sollte diese Kombination nicht mehr eingesetzt werden.

NICHT zugelassen sind:

Pangenotypisch:

• Voxilaprevir und Velpatasvir und Sofosbuvir (Vosevi®):

Hierbei handelt es sich um ein Reserveregime zur Re-Therapie bei Therapieversagen. Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).

Genotyp-spezifisch:

Grazoprevir und Elbasvir (Zepatier®) für die Genotypen 1(b) und 4:
 Bisher gibt es keine ausreichende veröffentlichte Datenlage zur Therapie im Alter < 18
 Jahren (Quellen: Fachinformation, Pubmed- Recherche).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Gemäß der S3-Leitlinie Hepatitis C werden regelhaft berücksichtigt:

- DAA-Vorbehandlung (ja oder nein)
- Zirrhose (Rarität im Kindesalter und nicht durch die Hepatitis C alleine bedingt)
- Niereninsuffizienz (GFR<30ml/min) und Dialysepflicht (Rarität im Kindesalter)
- Begleitmedikation (selten im Kindesalter)
- Ggf. Genotyp

Die oben genannten zu berücksichtigenden Punkte und Konstellationen sind im Alter < 18 Jahren sehr selten. Für diese seltenen Konstellation, z.B. Hämodialyse oder (dekompensierte) Zirrhose, stehen zugelassene Therapieoptionen ab 12 Jahren in Analogie zur Situation bei Erwachsenen zur Verfügung, z.B. Maviret® für Hämodialysepatienten und Eplcusa® für Patienten mit dekompensierter Zirrhose.

Zusammenfassend unterscheidet sich die Therapie bei jugendlichen Patienten ab 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg nicht wesentlich von der Therapie bei Erwachsenen.

Literatur:

- Sarrazin C, Zimmermann T et al. S3-Leitlinie Hepatitis C, Z Gastroenterol 2018; 56: 756 838.
- Addendum zur S3-Leitlinie Hepatitis C. Sarrazin C, Zimmermann T, et al. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.