



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

Vom 4. August 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
B.	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 Gilead Sciences GmbH	32

D.	Anlagen	35
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	35
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36

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 die 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Sofosbuvir/Velpatasvir ist der 15. Februar 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO am 7. Februar 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Mai 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, die schriftliche 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 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 Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen,

nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.08.2022):

Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

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

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

- zu 1. Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C sind für Kinder im Alter zwischen 3 und < 6 Jahren die Wirkstoffe Ribavirin, Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a², Peginterferon alfa-2b, Sofosbuvir und neben Sofosbuvir/Velpatasvir die Kombinationen Ledipasvir/Sofosbuvir und Glecaprevir/Pibrentasvir zugelassen. Peginterferon alfa-2b wird derzeit nicht in Deutschland vertrieben.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen vor. Für Patienten im Alter zwischen 3 und < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis C liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Glecaprevir/Pibrentasvir vom 16. Dezember 2021
 - Ledipasvir/Sofosbuvir vom 21. Januar 2021
 - Sofosbuvir vom 21. Januar 2021
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen direkten antiviralen Medikamente (direct acting agents, DAA) Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, Ledipasvir/Sofosbuvir sowie Glecaprevir/Pibrentasvir in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. In der vorliegenden Altersgruppe wird eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus Ribavirin gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen angewendet. Beispielsweise kann bei Kindern mit schwerem symptomatischem Verlauf eine Therapie mit (Peg)Interferon und Ribavirin angezeigt sein. In den Leitlinien wird empfohlen, Patienten in der vorliegenden Altersgruppe gemäß den Empfehlungen im Erwachsenenalter mit direkten antiviralen Medikamenten zu therapieren.

Auf Basis der Leitlinienempfehlung zugunsten der Behandlung mit DAAs werden die Therapieoptionen Ledipasvir/Sofosbuvir und Glecaprevir/ Pibrentasvir als sachgerecht angesehen.

Für die Therapieoption Ledipasvir/Sofosbuvir liegen laut Fachinformation nur begrenzte klinische Daten zu den Genotypen 2 und 3 vor, die eine Anwendung von Ledipasvir/Sofosbuvir unterstützen. Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir gegen die verschiedenen Hepatitis C Genotypen, kommt die Wirkstoffkombination Ledipasvir/ Sofosbuvir nur bei der Behandlung der Hepatitis C Genotypen 1, 4, 5 oder 6 als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Glecaprevir/ Pibrentasvir kommt aufgrund der pangenotypischen Zulassung für alle Patientinnen und Patienten als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

² zugelassen ab 5 Jahre

Bislang wurde für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/Sofosbuvir und für Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren, Genotyp 2 oder 3 Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen. Bislang war die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir 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 Glecaprevir/Pibrentasvir zu erweitern und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

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

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

Vor dem Hintergrund der genannten Leitlinien-Empfehlungen, Kinder mit DAA zu therapieren, sowie der Erkenntnisse aus den durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren, werden die zugelassenen Optionen Ledipasvir/Sofosbuvir oder Glecaprevir/ Pibrentasvir in der vorliegenden Altersgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist Glecaprevir/Pibrentasvir für alle Genotypen gleichermaßen zweckmäßig, während Ledipasvir/Sofosbuvir nur für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption darstellt.

Insgesamt erachtet es der G-BA unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation daher als sachgerecht, für die genannten Patientenpopulationen die bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien um Glecaprevir/Pibrentasvir zu erweitern und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin zu streichen und damit an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Für Kinder im Alter zwischen 3 und < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis C ist eine Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis unter 6 Jahren Ergebnisse der nicht-randomisierten, multizentrischen, einarmigen Studie GS-US-342-1143 vor.

Es wurden in Kohorte 3 der Studie 41 Kinder im Alter von 3 bis unter 6 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 (n=32), 2 (n=6), 3 (n=2) und 4 (n=1) sowie keine Patientinnen und Patienten mit Infektionen vom Genotyp 5 oder 6 eingeschlossen.

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

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die vorliegenden Daten der Studie ermöglichen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch und dem damit verbundenen Anteil imputierter Werte nur eine sehr eingeschränkte Einordnung der Ergebnisse.

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

87,9 % der 3 bis < 6-jährigen Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sowie 62,5 % der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 unter Sofosbuvir/Velpatasvir erreichten ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (SVR12, SVR24).

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Wirkstoffkombinationen wurde bei Kindern im Alter von 3 bis < 12 Jahren bei Ledipasvir/Sofosbuvir³ (relevant für Patientinnen und Patienten mit Infektion der Genotypen 1, 4, 5 oder 6) bei ≥ 95 % der Patientinnen und Patienten das anhaltende virologische Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende beobachtet. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Glecaprevir/Pibrentasvir⁴ wurden SVR12-Raten von 98,3 % der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bzw. 90 % bei Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 beobachtet.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie mittels PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) zu Studienbeginn sowie zu Woche 24 nach Therapieende erhoben. Das Instrument umfasst 15 Fragen zu den Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion. Es ergibt sich im Mittel eine Änderung

³ Beschluss des G-BA vom 21.01.2021: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4662/>

⁴ Beschluss des G-BA vom 16.12.2021: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5179/>

im Studienverlauf von – 1,9 Punkten zu Woche 24 im Gesamtscore. Aufgrund der nichtvergleichenden Daten sind die Ergebnisse nicht ausreichend interpretierbar.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurde ein Abbruch wegen UEs beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) oder schwere UEs traten in der Studie nicht auf.

Gesamtbewertung

Die vorgelegte einarmige Studie GS-US-342-1143 ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die vorliegenden Daten der Studie ermöglichen aufgrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch und dem damit verbundenen Anteil imputierter Werte nur eine sehr eingeschränkte Einordnung der Ergebnisse.

Ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende wurde unter Sofosbuvir/Velpatasvir bei 87,9 % der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 1 oder 4 sowie 62,5 % der Patientinnen und Patienten mit Genotyp 2 oder 3 erreicht.

Es traten keine Todesfälle auf. Es trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Therapieabbruch führte. 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 Epclusa mit der Wirkstoffkombination Sofosbuvir/Velpatasvir.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet. Vorliegend werden ausschließlich Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren berücksichtigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Glecaprevir/Pibrentasvir oder Ledipasvir/Sofosbuvir (nur für Patientinnen und Patienten mit Infektion der Genotypen 1,4,5 oder 6) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Kindern im Alter zwischen 3 und < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie GS-US-342-1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir 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 Ober- und Untergrenze sind mit Unsicherheit behaftet. Bei der ausgewiesenen Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen, da ausschließlich gemeldete Fälle aus dem Jahr 2021 berücksichtigt sind. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, da diese sowohl eine Unterschätzung als auch Überschätzung beinhaltet.

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 Eplusa (Wirkstoff: Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir sollte durch in der Therapie mit Hepatitis C erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungszyklus	Anwendung gemäß Fachinformation:
Zu bewertendes Arzneimittel		
Kinder im Alter von 3 Jahren bis < 6 Jahren		
Sofosbuvir/Velpatasvir	12 Wochen	Patienten im Alter ab 3 Jahren unabhängig vom HCV-Genotyp
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ledipasvir/Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/Sofosbuvir	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5, oder 6 und kompensierter Zirrhose.
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 2, 3, 4, 5, 6 mit oder ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	8 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 ohne Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	12 Wochen	vorbehandelte Patienten mit GT 1, 2, 4 – 6 mit Zirrhose
Glecaprevir/Pibrentasvir	16 Wochen	vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 mit oder ohne Zirrhose

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Sofosbuvir/Velpatasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich für 24 Wochen	168	1	168
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 8 Wochen	56	1	56
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 12 Wochen	84	1	84
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich für 16 Wochen	112	1	112

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.

Es werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 16,2 kg für Patienten im Alter von 3 Jahren und 20,8 kg für unter 6-Jährige zugrunde gelegt.⁵

Für die heranzuziehende Patientenpopulation der Kinder ab 3 bis < 6 Jahren wurde in diesem Beschluss auf flüssige Darreichungsformen abgestellt.

Zum Zeitpunkt des für die Berechnung herangezogenen Lauer-Stands war die Darreichungsform Granulat, welche gemäß Fachinformation von Epclusa für Kinder < 17 kg zur Verfügung steht, auf dem deutschen Markt noch nicht verfügbar. Für das zu bewertende Arzneimittel wurden folglich die Filmtabletten dargestellt, deren Anwendung, gemäß Fachinformation, ab 17 kg empfohlen wird.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir/ Velpatasvir	200 mg/ 50 mg	200 mg/ 50 mg	1 x 200 mg/ 50 mg	84	84 x 200 mg/ 50 mg

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
12 Wochen FTA ⁶					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir / Sofosbuvir 8 Wochen Granulat	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	1 x 33,75 mg/ 150 mg - 1 x 45 mg/ 200 mg	56	56 x 33,75 mg/ 150 mg - 56 x 45 mg/200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir 12 Wochen Granulat	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	1 x 33,75 mg/ mg/150 mg - 1 x 45 mg/ 200 mg	84	84 x 33,75 mg/ 150 mg - 84 x 45 mg/ 200 mg
Ledipasvir / Sofosbuvir 24 Wochen Granulat	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	33,75 mg/ 150 mg - 45 mg/ 200 mg	1 x 33,75 mg/ 150 mg - 1 x 45 mg/ 200 mg	168	168 x 33,75 mg/ 150 mg - 168 x 45 mg/ 200 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir 8 Wochen Granulat	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	3 x 50mg/ 20 mg - 4 x 50mg/ 20 mg	56	168 x 50mg/ 20 mg - 224 x 50mg/ 20 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir 12 Wochen Granulat	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	3 x 50mg/ 20 mg - 4 x 50mg/ 20 mg	84	252 x 50mg/ 20 mg - 336 x 50mg/ 20 mg
Glecaprevir / Pibrentasvir 16 Wochen Granulat	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	150mg/ 60 mg - 200 mg/ 80 mg	3 x 50mg/ 20 mg - 4 x 50mg/ 20 mg	112	336 x 50mg/ 20 mg - 448 x 50mg/ 20 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.

⁶ Zum Zeitpunkt des für die Berechnung herangezogenen Lauer – Stands war die Darreichungsform Granulat, welche gemäß Fachinformation von Eplusa für Kinder < 17 Jahren zur Verfügung steht, auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sofosbuvir 200 mg / Velpatasvir 50 mg	28 FTA	9 996,95 €	1,77 €	0,00 €	9 995,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir 33,75 mg / Sofosbuvir 150 mg	28 Beutel GRA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Ledipasvir 45 mg / Sofosbuvir 200 mg	28 Beutel GRA	14 995,30 €	1,77 €	0,00 €	14 993,53 €
Glecaprevir 50 mg / Pibrentasvir 20 mg	28 Beutel GRA	2 999,25 €	1,77 €	0,00 €	2 997,48 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat					

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 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.

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 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 7. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2022.

Es fand keine mündliche Anhörung statt, da alle Stellungnehmer, die schriftliche 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 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen
AG § 35a	6. Juli 2022 20. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 6 Jahre)

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 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 21. Juli 2022 (BAnz AT 26.08.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß dem Beschluss vom 1. April 2021 zuletzt geändert, am 7. Dezember 2021, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Sofosbuvir/Velpatasvir

Beschluss vom: 4. August 2022
In Kraft getreten am: 4. August 2022
BANz AT 08.09.2022 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2022):

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine vergleichenden Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-26), sofern nicht anders indiziert.

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

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

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

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie GS-US-342-1143 – nicht randomisierte, einarmige Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. (Kohorte 3: nicht-vorbehandelte Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren)

Mortalität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir	
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)	HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität ^b	0 (0)	0 (0)

Morbidität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir			
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)		HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SVR ₁₂ ^{c,d}	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)
SVR ₂₄ ^{c,e}	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir		
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 ^f MW (SD)
PedsQL (Gesamtscore) ^{g,h}	35	86,5 (12,43)	1,9 (14,26)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir
----------	------------------------

	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)		HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ	41	32 (78,0)		
SUEs ⁱ	41	0 (0)		
schwere UEs ^{ij}	41	0 (0)		
Abbruch wegen UEs ⁱ	41	1 (2,4)		

- a. Für die Kohorte 3 war der Einschluss von Kindern mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant. Letztlich wurden in diese Kohorte jedoch ausschließlich Kinder mit HCV-Genotyp 1 bis 4 eingeschlossen.
- b. über UEs erfasst
- c. ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom
- d. Bei fehlenden Werten zu FU-Woche 12 wurde der fehlende Wert imputiert. Nach Angaben des pU erfolgte dies bei 7 Kindern der Kohorte 3. Ein fehlender Wert zu FU-Woche 12 wurde als Responder imputiert, wenn die Messung davor sowie danach als Ansprechen gewertet wurde. Ansonsten wurde ein fehlender Wert als Non-Responder imputiert. Mindestens 6 der 7 Kinder, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben und nicht an Nachuntersuchungen teilgenommen haben, wurden als Non-Responder imputiert.
- e. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- f. Der Fragebogen wurde 24 Wochen nach der Behandlung, die 12 Wochen betrug, ausgefüllt.
- g. Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.
- h. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben des pU in Modul 4A des Dossiers basieren diese Werte auf dem Fragebogen für Eltern.
- i. Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.
- j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR₁₂: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR₂₄: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

ca. 1 – 12 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 Epclusa (Wirkstoff: Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir sollte durch in der Therapie mit Hepatitis C erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir / Velpatasvir 12 Wochen	29 985,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir / Sofosbuvir 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir / Sofosbuvir 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	17 984,88 € - 23 979,84 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	26 977,32 € - 35 969,76 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 16 Wochen	35 969,76 € - 47 959,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 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 4. August 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sofosbuvir/Velpatasvir
(neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 6 Jahre)**

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 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 21. Juli 2022 (BANz AT 26.08.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir gemäß dem Beschluss vom 1. April 2021, zuletzt geändert am 7. Dezember 2021, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Sofosbuvir/Velpatasvir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2022):

Eplusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

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

n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Studie GS-US-342-1143 – nicht randomisierte, einarmige Studie mit Sofosbuvir/Velpatasvir ohne Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. (Kohorte 3: nicht-vorbehandelte Kinder im Alter von 3 bis < 6 Jahren)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-26), sofern nicht anders indiziert.



Mortalität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir	
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)	HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität ^b	0 (0)	0 (0)

Morbidität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir			
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)		HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SVR ₁₂ ^{c, d}	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)
SVR ₂₄ ^{c, e}	33	29 (87,9)	8	5 (62,5)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir		
	N ^o	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu FU-Woche 24 ^f MW (SD)
PedsQL (Gesamtscore) ^{g, h}	35	86,5 (12,43)	1,9 (14,26)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Sofosbuvir/Velpatasvir			
	HCV-GT 1/4/5/6 ^a (Patientengruppe a)		HCV-GT 2/3 ^a (Patientengruppe b)	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ	41	32 (78,0)		
SUEs ⁱ	41	0 (0)		
schwere UEs ^{i, j}	41	0 (0)		
Abbruch wegen UEs ⁱ	41	1 (2,4)		

a Für die Kohorte 3 war der Einschluss von Kindern mit chronischer HCV-Infektion aller 6 Genotypen geplant. Letztlich wurden in diese Kohorte jedoch ausschließlich Kinder mit HCV-Genotyp 1 bis 4 eingeschlossen.

b über UEs erfasst

c ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom

d Bei fehlenden Werten zu FU-Woche 12 wurde der fehlende Wert imputiert. Nach Angaben des pU erfolgte dies bei 7 Kindern der Kohorte 3. Ein fehlender Wert zu FU-Woche 12 wurde als Responder imputiert, wenn die Messung davor sowie danach als Ansprechen gewertet wurde. Ansonsten wurde ein fehlender Wert als Non-Responder imputiert. Mindestens 6 der 7 Kinder, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben und nicht an Nachuntersuchungen teilgenommen haben, wurden als Non-Responder imputiert.

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

f Der Fragebogen wurde 24 Wochen nach der Behandlung, die 12 Wochen betrug, ausgefüllt.

g Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.

h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Lebensqualität. Laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers basieren diese Werte auf dem Fragebogen für Eltern.

i Ergebnisse für alle Kinder der Kohorte 3; es liegen keine Angaben aufgeteilt nach Fragestellungen vor.

j operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FU: Follow-up; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR₁₂: anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; SVR₂₄: anhaltendes virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

ca. 1 bis 12 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 Epclusa (Wirkstoff: Sofosbuvir/Velpatasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sofosbuvir/Velpatasvir sollte durch in der Therapie mit Hepatitis C erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/Velpatasvir 12 Wochen	29 985,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir 8 Wochen	29 987,06 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 12 Wochen	44 980,59 €
Ledipasvir/Sofosbuvir 24 Wochen	89 961,18 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 8 Wochen	17 984,88 € – 23 979,84 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 12 Wochen	26 977,32 € – 35 969,76 €
Glecaprevir/Pibrentasvir 16 Wochen	35 969,76 € – 47 959,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 4. August 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Februar 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Sofosbuvir/Velpatasvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Mai 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir / Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 3 bis < 6 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-15-D-772)

Modul 1

(pdf 185,34 kB)

Modul 2

(pdf 317,10 kB)

Modul 3

(pdf 887,74 kB)

Modul 4

(pdf 1,28 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,25 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sofosbuvir / Velpatasvir (Epclusa)

Epclusa wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virusinfektion (HCV) bei Patienten ab einem Alter von 3

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/792/>

16.05.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sofosbuvir / Velpatasvir (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, Jahren angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren und Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Ledipasvir/Sofosbuvir

Kinder mit chronischer Hepatitis C im Alter von 3 bis < 6 Jahren und Genotyp 2 oder 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sofosbuvir/Velpatasvir:

- Sofosbuvir plus Ribavirin

Stand der Information: Januar 2022

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 16.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 504,71 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2022
 - Mündliche Anhörung: 27.06.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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 Ärztgesellschaften 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 **07.06.2022** 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 - 2022-02-15-D-772*). 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 am 27.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

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

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 05.07.2016 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.10.2020 (Verfahren abgeschlossen)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/251/>

Letzte Änderungen | AIS KSS-Feed

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	31.05.2022

4. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

4.1 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	31. Mai 2022
Stellungnahme zu	Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Zulassung von Sofosbuvir (SOF)/Velpatasvir (VEL) zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion bei Erwachsenen erfolgte am 6. Juli 2016 und die erste Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) am 25. August 2020. Mit der zweiten Zulassungserweiterung am 7. Januar 2022 umfasst das Anwendungsgebiet von SOF/VEL nun auch die Teilpopulation der Kinder von 3 bis <6 Jahren, die im Rahmen der Nutzenbewertung im Dossier dargestellt wurde.</p> <p>Die Erweiterung der Zulassung erfolgte auf Basis der nicht-vergleichenden, offenen Studie GS-US-342-1143, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von SOF/VEL in der Teilpopulation der Kinder von 3 bis <6 Jahren zeigt, das zu einer Zulassung durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) geführt hat. Die Studie wurde im Dossier aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz präsentiert, da jedoch keine nutzenbewertungsrelevanten Daten für das relevante Anwendungsgebiet vorliegen, wurde sie nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird vollumfänglich gefolgt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir zur Behandlung von Kindern im Alter zwischen 3 und < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis C wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie GS-US-342-1143 vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sofosbuvir/Velpatasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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-401-z Sofosbuvir/Velpatasvir

I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Sofosbuvir/Velpatasvir

Chronische Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis < 6 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 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:

- Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)
- Ledipasvir/Sofosbuvir (Beschluss vom 21.01.2021)
- Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 16.12.2021)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sofosbuvir/ Velpatasvir J05AP55 Epclusa	Geplantes Anwendungsgebiet laut positive opinion: Epclusa is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection in patients 3 years of age and older .
Ribavirin J05AB04 Rebetol Lösung	Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekomensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI Rebetol Lösung zum Einnehmen 09/2020]
Sofosbuvir J05AP08 Sovaldi	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 2 oder 3.</i> [Stand FI 07/2020]
Ledipasvir/ Sofosbuvir J05AP51 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). <i>Hinweis: Abschnitt 4.2: Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche bestehen Dosierungsempfehlungen ausschließlich für die Infektion mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6, sowie für die Infektion mit Genotyp 3 bei gleichzeitiger kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.</i> [Stand FI 06/2020]
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret	Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI 06/2021]
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA	<u>Chronische Hepatitis C:</u> 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 Leberdekomensation 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	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 <i>(in Deutschland nicht in Vertrieb)</i>	<p><i>Kinder und Jugendliche (Duale Therapie):</i> 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 Leberdekomensation 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 irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Dauer der Behandlung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Genotyp 1:</i> Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. • <i>Genotyp 2 oder 3:</i> Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen. • <i>Genotyp 4:</i> In der klinischen Studie mit PegIntron/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die PegIntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um $< 2 \log_{10}$ gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. [SmPC PegIntron Stand 12/2018]
Peginterferon alfa-2a L03AB11 Pegasys	<p><u>Chronische Hepatitis C: Kinder und Jugendliche ab 5 Jahren:</u> Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4). [Stand FI 11/2020]</p>

Quellen: Fachinformationen, SmPC

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-401-z (Sofosbuvir/Velpatasvir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	Chronische Hepatitis C
DAA	Direct-acting Antivirals
ECRI	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
SVR	Sustained virologic response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion im Alter von 3 bis < 6 Jahren.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *chronischen Hepatitis C* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 25.11.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 720 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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. Basierend darauf, wurden insgesamt sieben Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Fu Z et al., 2021 [2].

High SVR12 With 8-Week Course of Direct-Acting Antivirals in Adolescents and Children With Chronic Hepatitis C: A Comprehensive Analysis

Fragestellung

The aim of this study was to comprehensively evaluate the efficacy and safety of 8-week vs. 12/24-week DAA regimens in adolescents and children with HCV infection using data from published studies.

Methodik

Population:

- HCV infection (HCV RNA positive in blood), adolescents (12–17 years) or pediatric (<12 years of age) patients, all HVC genotypes

Intervention:

- DAA treatment regimen

Komparator:

- -
(non-RCTs)

Endpunkte:

- Percentage of patients with SVR12 [HCV RNA < the lower limit of quantitation (LLOQ) at 12 weeks after cessation of therapy]
- percentage of patients with adverse events (AEs) and serious AEs (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases were searched for the relevant articles from January 1, 2017 to August 28, 2020. Literature reviews were searched on April 1, 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- studies were assessed for methodological quality using the tool of Review Manager 5.2. (quality assessment criteria according to the National Institute of Health quality assessment tools) The items of evaluation refer to a National Institutes of Health quality assessment tool: the tool for “Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group” (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-qualityassessment-tools>) (Supplementary Table 3). Each criterion was graded as “yes,” “no,” or “unclear,” which corresponded to “low bias risk,” “high bias risk,” and “unclear risk of bias,” respectively

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 28 studies were included

Charakteristika der Population:

- a total of 1,718 patients (1,253 adolescents and 465 children) were included in the studies, of which 792 were infected with HCV GT4, 545 with HCV GT1, 156 with GT3, 43 with HCV GT2, 1 with HCV GT5, and 213 with unknown GTs.
- 1,216 were treatment naïve, and 272 were treatment experienced
- majority of the patients (59%, 951/1,612) were males

Qualität der Studien:

- All studies were observational

Figure 1. Assessment about each risk of bias item for each included study. ●

Low bias risk; ● High bias risk; ● Unclear risk of bias. * Different articles form the same first author.

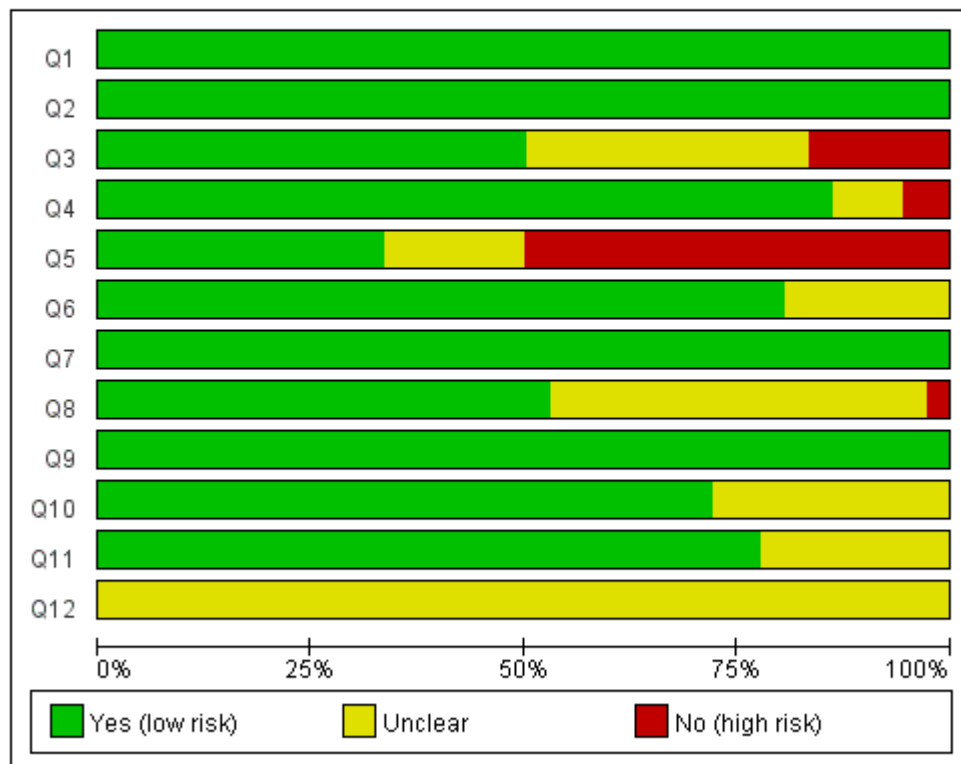


Figure 2. Assessment of each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

Studienergebnisse:

- SVR12

- nine studies including 465 pediatric patients were included for SVR12 evaluation, and the fixed-effect model showed that the pooled SVR12 rate was 98.9% (454/465, 95% CI: 97.3–99.8)
- Eight of these studies reported the efficacy of 12-week treatment, two studies reported the efficacy of 8-week treatment, and only one study observed the outcomes of 24-week treatment

TABLE 2 | Rate of SVR12 after different durations of treatment in children and adolescents.

Subgroups	Studies (n)	Adolescents group (12–17 years)				<i>P</i> ^b	Children group (<12 years)				<i>P</i> ^d		
		SVR12 (N = 831)		Heterogeneity			SVR12 (N = 392)		Heterogeneity				
		Total, n/N	Rate% (95% CI)	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> ^a		Total, n/N	Rate% (95% CI)	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> ^c			
By the durations of treatment						0.398							0.716
8 weeks	5	193/194	100.0 (98.7–100.0)	0	0.92	2	41/41	100.0 (95.9–100.0)	0	0.75			
12 weeks	20	998/1,015	99.3 (98.4–99.9)	0	0.78	9	410/421	98.8 (97.1–99.8)	38	0.11			
24 weeks	4	43/44	100.0 (98.9–100.0)	0	0.93	1	3/3	100.0 (50.0–100.0)	NA	NA			

SVR, sustained virological response; CI, confidence interval; *I*², I-square; NA, not applicable. ^aTest of heterogeneity in adolescents group; ^bTest for subgroup differences in adolescents group; ^cTest of heterogeneity in children group; ^dTest for subgroup differences in children group.

• Adverse Events

- AE rates in pediatric patients treated with DAAs for 8, 12, and 24 weeks were 57.8, 45.1, and 98.7%, respectively
- Thus, the AE rate increased significantly when the treatment was continued for 24 weeks (98.7 vs. 57.8/45.1%, *P* < 0.001). The pooled AE rate was 51.6% (240/465, 95% CI: 47.0–56.2) and the SAE rate was 1.1% (5/465, 95% CI: 0.4–2.5) for children (<12 years of age), and the most common AEs were fatigue (28.4%, 80/282), headache (27.6%, 82/297), vomiting (21.1%, 51/242), cough (15.4%, 35/228), and fever (14.9%, 34/228)

TABLE 3 | AEs after different treatment durations in children and adolescents.

Variables	Studies (n)	Adolescents group (12–17 years)				<i>P</i> ^b	Children group (<12 years)				<i>P</i> ^d		
		AE		Heterogeneity			AE		Heterogeneity				
		Total, n/N	Rate% (95% CI)	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> ^a		Total, n/N	Rate% (95% CI)	<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> ^c			
Durations of treatment						0.918							<0.001
8 weeks	5	55/194	31.0 (0–79.2)	98.0	<0.01	2	29/41	57.8 (0–100.0)	95.0	<0.01			
12 weeks	17	297/871	36.1 (23.3–49.9)	94.0	<0.01	8	174/385	45.1 (24.4–66.8)	94.0	<0.01			
24 weeks	4	31/44	41.7 (0–94.2)	63.0	0.05	2	37/39	98.7 (88.9–100.0)	0	1.00			

AE, adverse event. ^aTest of heterogeneity in adolescents group; ^bTest for subgroup differences in adolescents group; ^cTest of heterogeneity in children group; ^dTest for subgroup differences in children group.

Fazit der Autoren

In conclusion, DAAs are overall effective and well-tolerated in adolescents and children with chronic hepatitis C. The 8-week treatment course is as effective as 12/24 weeks in both adolescents and children.

Kommentare zum Review

- Evidenzbasis: *observational studies*
- Versorgungskontext: *18 studies were from Egypt, 7 from the United States, 4 from India, and 5 from multiple or other countries*

3.3 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

- Repräsentatives Gremium: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu: Last Updated: August 27, 2020

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE


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

GoR


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

Empfehlungen

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children with HCV Infection

Recommendations for Monitoring and Medical Management of Children With HCV Infection	
RECOMMENDED	RATING 
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

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

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

Hintergrundinformation:


HCV-related, advanced liver disease is uncommon during childhood. However, liver disease progresses over time within increasing fibrosis severity (Indolfi, 2019); (Mizuochi, 2018); (Bortolotti, 2008); (EPHCVN, 2005); (Resti, 2003). Although uncommon, cirrhosis occurs occasionally in children and adolescents (aged <18 years) with HCV infection. Children have a long life expectancy during which HCV complications may develop. Children and adolescents with HCV infection may also transmit the virus to others.

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

Referenzen:


- Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008;134:1900-1907.
- European paediatric hepatitis C virus network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1872-1879.
- Greenway E, Haines A, Ling SC, et al. Cost-utility analysis of treatment of chronic paediatric hepatitis C with new directacting antivirals [abstract 1619]. *The Liver Meeting 2019*. Boston, Massachusetts; 2019.
- Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko GM, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:477-487.
- Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53:419-426.
- 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.
- Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol*. 2003;70:373-377.

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

Recommended regimens listed by age:		
Treatment-Naive or Interferon-Experienced Children and Adolescents Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis^a		
RECOMMENDED	DURATION	RATING 
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-Pugh A		

Recommended regimens listed by age:

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

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

^a Child-Pugh A

Sarrazin C et al., 2018 [5], Sarrazin C et al., 2020 [4] und Zimmermann et al. 2018 [7].

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

S3-Leitlinie "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.

LoE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

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

GoR

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

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

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

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

- Die Stärke der Empfehlung drückt sich in der standardisierten Formulierung aus (► Tab. 3) und richtete sich nach den folgenden Kriterien:
 - einer Nutzen-/Schaden-Abwägung zusammen mit
 - dem Evidenzgrad,
 - der vermuteten Patientenpräferenz sowie Konfidenz und Varianz derselben,
 - der Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen und
 - den Kosten.
- Alle Empfehlungen mussten eine „soll“- , „sollte“- oder „kann“- Formulierung, die Angabe des Evidenz- (I–V) und des Empfehlungsgrades (A, B, O), sowie die entsprechenden Literaturstellen enthalten und wurden so zur Abstimmung gestellt. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens klassifiziert. Der Evidenzgrad kann vom Empfehlungsgrad abweichen (das heißt eine A-Empfehlung bei Evidenzgrad II oder umgekehrt). Gründe wären zum Beispiel Inkonsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, Patientenpräferenz etc. und sollten dann angegeben werden. Bei fehlender Evidenz wurde die Empfehlung als Expertenkonsens (EK) klassifiziert.
- Bei einem starken Konsens konnte auf eine erneute Abstimmung verzichtet werden. Da die in die Empfehlungsstärke einfließenden Parameter nur implizit abgewogen wurden, soll die Konsensstärke die den einzelnen Faktoren zugrundeliegende Unsicherheit ausdrücken. Bei jeder Empfehlung wurden der Evidenzgrad, die Konsensstärke und die Empfehlungsstärke angegeben.

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

EMPFEHLUNG 7.2.1

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

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

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

Konsensstärke: 96 %, starker Konsens*

- * Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.

Hintergrundinformation:

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

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

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

Referenzen:

[694] Bortolotti F, Iorio R, Nebbia G et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005; 37: 336–341

[701]. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 33 1013-1018

[702]. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-507

[705] Kelly DA, Haber B, Gonzalez-Peralta RP et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with interferon alfa-2b plus ribavirin. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19: 263–270

[706] Leung DH, Yao B, Viani RM et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir +/- dasabuvir +/- ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S300–S301

[707] Murray KF, Balistreri W, Bansal S et al. Ledipasvir/sofosbuvir +/- ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *Journal of hepatology* 2017; 66: S57–S58

Indolfi G et al., 2018 [3].

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 μ g/m ² per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α -2b	3–18	1–6	1.5 μ g/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/day	Oral

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

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

36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalph2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:142–8.

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

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

Empfehlungen

Empfehlung 1 (C1)

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

Empfehlung 2 (C1)

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

Hintergrundinformation:

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

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

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

Referenzen:

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

World Health Organization (WHO), 2018 [6].

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: Patient*innenbeteiligung unklar;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu. Update der LL geplant für Anfang 2022

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 children 0–12 years of age**

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

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

* In those without cirrhosis or with only compensated cirrhosis

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

Hintergrundinformation:

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

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

Summary of the evidence

Children (6–12 years)

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

Rationale for the recommendations

Deferral of treatment in children until 12 years

In children less than 12 years, the Guidelines Development Group recommended that treatment be deferred until they either reach 12 years or until DAA regimens are approved for those less than 12 years. Interferon-based regimens should no longer be used for either adolescents or children (except in situations where there is no alternative). The Guidelines Development Group recognized that the benefits of deferral

far outweigh the small risk of progression of liver fibrosis during childhood, and the unpredictable rapid development of advanced liver disease in a few children (83, 129).

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

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

Treatment with interferon should not be used

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

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

Referenzen:

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



- Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. abstract 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, accessed 18 July 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
 122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714–S715.
 123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89–94.
 124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
 125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
 126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
 127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- α and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
 128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505–15.
 129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 25.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Hepatitis C, Chronic"]
2	(chronic AND (hepatitis NEXT c)):ti,ab,kw (HCV):ti,ab,kw irreführend, daher rausgelassen
4	{OR #1-#2}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[mh]
2	(((chronic[tiab]) AND hepatitis[tiab]) AND c[tiab])) OR (hcv[ti])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR

#	Suchfrage
	treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	((#4) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.11.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 <i>recommendation*[ti]</i>)
5	((#4) AND ("2016/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

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: 25.11.2021]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_January_21_2021.pdf.
2. **Fu Z, Dong C, Ge Z, Wang C, Zhang Y, Shen C, et al.** High SVR12 with 8-week course of direct-acting antivirals in adolescents and children with chronic Hepatitis C: a comprehensive analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:608760.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **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]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>.
7. **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.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-401-z**

Kontakt Daten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 07.12.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion (HCV) im Alter von 3 bis < 6 Jahren.“

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

Infolge der Zulassung und der Verfügbarkeit von direkten antiviralen Wirkstoffen (DAAs) gegen Hepatitis C auch für Kleinkinder von drei bis sechs Jahren hat sich bzw. wird sich der Behandlungsstandard ändern, da es jetzt das Ziel der Therapie ist, auch in dieser Altersgruppe die Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV-Infektion) zu heilen (Sustained Viral Response, SVR). Bisher war das Therapieziel, eine Progression der Krankheit bis hin zur Leberzirrhose und zum Leberversagen zu verhindern. Dies war mit der Kombination von Ribavirin mit Interferon-Präparaten möglich (1). Wegen der hohen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen infolge der Therapie mit Interferonen (Fieber, grippeähnliche Symptome, z. T. bleibende Wachstumsstörungen und psychische Störungen) war man oft mit dem Beginn der Therapie zurückhaltend und hat den Verlauf unter Kontrolle der Symptome, Befunde und Laborergebnisse abgewartet. Mit der Verfügbarkeit von DAAs für Kinder und Jugendliche gilt die Therapie der chronischen Hepatitis C mit pegylierten Interferon-haltigen Therapien als obsolet (2-5).

Da nicht selten die Symptomatik und Krankheitsprogression gering ausgeprägt war und es bei bis zu einem Viertel der betroffenen Kinder zu einer spontanen Viruselimination kam, wurde vor allem bei Kleinkindern zunächst abgewartet und die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin später begonnen. Erst bei aktiver Krankheit und zur Verhütung der Progression war diese Therapie (Ribavirin plus pegyliertes Interferon) noch Standard, da lange keine zugelassene Therapie mit DAAs für Kinder unter zwölf Jahre zu Verfügung stand (6). Für Kinder ab drei Jahren steht aktuell kein pegyliertes Interferon mehr zur Verfügung, für Kinder ab fünf Jahren ist Peginterferon alpha-2a noch verfügbar. Jetzt ist für Vorschulkinder ab drei Jahren die Therapie mit DAAs der neue Therapiestandard (2-4;7).

Die WHO hat das Ziel der Elimination der HCV-Infektion bis zum Jahr 2030 formuliert, und in Deutschland hat sich die Bundesregierung mit dem Positionspapier „BIS 2030“ diesem Projekt angeschlossen (8). Mit den nun zur Verfügung stehenden DAAs für Kleinkinder zur Elimination der chronischen HCV-Erkrankung ab dem Alter von drei Jahren ist es eine wesentliche Aufgabe, alle Kinder und Jugendlichen mit einer chronischen Hepatitis C zu identifizieren und mit dem Ziel der Heilung zu behandeln (2).

Aktuell zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern im Alter von 3 bis 6 Jahren

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 Leberdekomensation zeigen (9). Ribavirin wird in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag verabreicht und darf nur in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden. Ribavirin kann in Kombination mit Peginterferon alpha-2a und neuerdings mit Sofosbuvir eingesetzt werden.

Interferon alfa-2b (IntronA®) ist in Kombination mit Ribavirin zugelassen zur Behandlung von Kindern im Alter von drei Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind (10). 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. Mit der Einführung pegylierter Interferone wird dieser Wirkstoff als obsolet angesehen.

Peginterferon alfa 2a (Pegasys®) (11) ist ab fünf Jahren in Kombination mit Ribavirin (9) zur Behandlung der Hepatitis C bei Kindern zugelassen. Die Kombinationstherapie (z. B. mit Ribavirin) kann zu Wachstumsverzögerungen führen. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden. Mit dieser Kombinationstherapie kann bei Kindern mit Genotyp 1 nur eine stabile Erfolgsrate (SVR) von etwa 50 % und bei Genotyp 2 und 3 von über 90 % der behandelten Patienten erreicht werden, bei Genotyp 4 lag die Erfolgsrate bei 60 % (6;12). Heute wird eine Kombination mit Interferonen wie Peginterferon alfa 2a nicht mehr zur Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern von drei bis sechs Jahren empfohlen (2-4).

Direkte antivirale Wirkstoffe für Kinder

Kombination Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®): Die Kombination Harvoni® mit 33,75 mg Ledipasvir und 150 mg Sofosbuvir als **befilmtes Granulat im Beutel** oder mit 45 mg Ledipasvir und 200 mg Sofosbuvir (als befilmtes Granulat im Beutel oder als 45 mg/200 mg Filmtabletten) ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren (1 x pro Tag) (13).

In einer prospektiven Studie erhielten 34 drei bis unter sechs Jahre alte Kinder mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 (n = 33) oder Genotyp 4 (n = 1) Ledipasvir-Sofosbuvir-Granulat (33,75 mg/150 mg bei einem Körpergewicht von < 17 kg (10 Patienten, 29 %) oder 45 mg/200 mg bei einem Körpergewicht von ≥ 17 kg) für zwölf Wochen (14). Zwölf Wochen nach Therapieende (SVR₁₂) wurde eine vollständige Remission bei 33 von 34 (97 %) Kindern erreicht. Ein Patient beendete nach fünf Tagen die Behandlung wegen schlechtem Geschmack. Über alle Altersgruppen wurden 222 von 226 Patienten (98 %) erfolgreich behandelt. Diese Daten zeigen im Vergleich zu der Kombination Ribavirin plus Peginterferon alfa-2a eine deutlich bessere Ansprechrate.

Sofosbuvir (Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren angewendet (15). Die Dosis beträgt 150 mg Sofosbuvir/1 x Tag bei einem Körpergewicht von < 17 kg, und 200 mg Sofosbuvir/1 x pro Tag bei einem Körpergewicht von 17 bis < 35 kg. Sofosbuvir wird nicht als Monotherapie, sondern in Kombination mit Ribavirin verabreicht (9;15). Die Behandlungsdauer einer Kombination von Sovaldi + Ribavirin bei Kindern ab einem Alter von drei Jahren mit chronischer Hepatitis vom Genotyp 2 beträgt zwölf Wochen, vom Genotyp 3 24 Wochen.

Kombination Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel) als Kombination von 50 mg Glecaprevir und 20 mg Pibrentasvir ist bei Kindern im Alter von drei Jahren und älter zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion zugelassen (16). Die Dosierung beträgt 150 mg Glecaprevir + 60 mg Pibrentasvir bei einem Körpergewicht von ≥ 12 kg bis < 20 kg (entsprechend drei Beutel 1 x pro Tag) und 200 mg Glecaprevir + 80 mg Pibrentasvir bei einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg (entsprechend vier Beutel 1 x pro Tag).

Die Kombination Ombitasvir plus Paritaprevir plus Ritonavir plus Dasabuvir wurde bei 3- bis 17-jährigen Patienten untersucht, wird aber wahrscheinlich nicht zur Zulassung eingereicht, da diese Kombination auch bei Erwachsenen nicht mehr eingesetzt wird (2;17).

Mit den aktuellen Zulassungen sind nun auch bei kleinen Kindern von drei bis sechs Jahren DAAs in drei verschiedenen Kombinationen zugelassen (Ledipasvir plus Sofosbuvir; Ribavirin plus Sofosbuvir; Glecaprevir plus Pibrentasvir). Sie stellen so wie bei Jugendlichen und Erwachsenen die Standardtherapie dar und sind damit auch zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen (2-4).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C stehen jetzt auch für Kinder ab drei Jahren DAAs zur Verfügung. Sie machten die Interferon-basierten Therapien obsolet. Die chronische Hepatitis C wird in den Industrieländern nahezu ausschließlich vertikal übertragen und ist selten. Da die zunächst wenig aktive und progrediente Erkrankung im Erwachsenenalter eine Leberzirrhose, ein Leberversagen oder ein hepatozelluläres Karzinom verursachen kann, ist eine frühe Eradikation anzustreben. Anders als bei der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin, die mit relevanten Nebenwirkungen verbunden ist (Fieber, z. T. bleibenden Wachstumsstörungen und psychischen Störungen), werden die DAAs oral appliziert und gut toleriert. Drei Wirkstoffkombinationen stehen aktuell zur Verfügung. Die Heilungschancen sind mit weit über 95 % ausgesprochen gut und anhaltend. Somit hat sich das Behandlungskonzept der chronischen Hepatitis C auch bei Vorschulkindern geändert und entspricht dem von Erwachsenen mit dem Ziel einer frühen Eradikation der Krankheit.

Anders als die Interferon-basierte Therapie konnte das HCV im Serum unabhängig von den eingesetzten DAAs, vom Genotyp und der HCV-Konzentration bei Kindern vor Therapiebeginn bereits nach vierwöchiger Therapie nicht mehr nachgewiesen werden. Auch blieb 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Serum negativ (2).

Regelhaft muss heute berücksichtigt werden, dass DAAs als Standardtherapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern von drei bis sechs Jahren anzusehen sind und die Gabe von Interferon-haltigen Wirkstoffen als obsolet gilt.

Literatur

1. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2012; 18: 99-104.
2. Wirth S, Schreiber-Dietrich D, Dietrich CF: Aktuelle Therapie der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschr Kinderheilkd 2021; 169: 534-541.
3. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T. et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. Z Gastroenterol 2018; 56: 756-838.
4. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T. et al. Addendum zur S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion“. Z Gastroenterol 2020; 58: 1110-1131.
5. 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.
6. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Angeles Calzado M 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.
7. El-Sayed MH, Indolfi G. Hepatitis C virus treatment in children: a challenge for hepatitis c virus elimination. Semin Liver Dis 2020; 40: 213-224.
8. Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung: Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen – BIS 2030 – Bedarfsorientiert · Integriert
Sektorübergreifend:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategie_BIS_2_030_HIV_HEP_STI.pdf. (letzter Zugriff: 6. Dezember 2021). 1. Auflage; Beschluss des Bundeskabinetts vom 6. April 2016.
9. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Rebetol® 40 mg/ml, Lösung zum Einnehmen“. Stand: Oktober 2021.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, 25 Mio. I.E./2,5 ml, Injektions- oder Infusionslösung“. Stand: September 2018.
11. Roche Pharma AG: Fachinformation „Pegasys®“. Stand: November 2020.
12. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol 2010; 52: 827-831.
13. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel“. Stand August 2021.
14. 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.
15. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation „Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel“. Stand Juli 2021.
16. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation „Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel“. Stand August 2021.
17. Rosenthal P, Narkewicz MR, Yao BB et al.: Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir mini-tabs plus ribavirin for children aged 3-11 years with hepatitis C genotype 1a. Adv Ther 2020; 37: 3299-3310.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-401-z**

Kontaktdaten

Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Indikation gemäß Beratungsantrag

„Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C Infektion (HCV) im Alter von 3 bis < 6 Jahren.“

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

Bei Diagnose einer chronischen Hepatitis C stehen ab dem Alter von drei Jahren zwei fixe Medikamentenkombinationen zur Verfügung: Ledipasvir/Sofosbuvir und Glecaprevir/Pibrentasvir zur Verfügung. Ersteres wird für 12 Wochen, letzteres für 8 Wochen bei Kindern mit unkomplizierter Hepatitis C, die die Regel ist, eingesetzt. Die Präparate sind von der EMA zugelassen, basierend auf entsprechenden Zulassungsstudien.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Kindern im Alter von 3 bis < 6 Jahren mit chronischer Hepatitis C Infektion, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Es gibt keine Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen. Jedes Kind kann therapiert werden. Wesentliche Nebenwirkungen sind nicht zu erwarten.

Literatur:

Schwarz KB et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. Hepatology. 2020;71:422-430

Jonas MM et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Children With Chronic HCV: Part 2 of the DORA Study. Hepatology 2021;74:19-27.