

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Sofosbuvir (Sovaldi®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 3 A**

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen  
12 und <18 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland .....	24
Tabelle 3-2: Gemeldete (2004 bis 2016) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2017 bis 2021 .....	29
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-4: SVR und Therapieversagen unter PEG-IFN+RBV im Hinblick auf die HCV-GT 1-4 .....	33
Tabelle 3-5: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-GT 2-infizierten Jugendlichen .....	34
Tabelle 3-6: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-GT 3-infizierten Jugendlichen .....	35
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	45
Tabelle 3-9: Mittelwerte von Körpergröße und –gewicht nach Alter und Geschlecht .....	46
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM, zVT) .....	48
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zbAM, zVT).....	49
Tabelle 3-12: Kosten des zbAM und der zVT .....	55
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittskosten des zbAM und der zVT.....	59
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zbAM und zVT).....	61
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	62
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	63
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64
Tabelle 3-18: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile – Zielpopulation .....	66
Tabelle 3-19: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi für Erwachsene .....	69
Tabelle 3-20: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi bei Erwachsenen .....	70
Tabelle 3-21: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi .....	70
Tabelle 3-22: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren .....	71
Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln.....	77

Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken ..... 86

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung ..... 87

Tabelle 3-26: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-  
Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan ..... 91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	14
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Jugendlichen.....	27

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC/DDD-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen
AUC	Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (Area under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BIS	Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOC	Boceprevir
BSC	Best Supportive Care
CHC	Chronische Hepatitis C
C <sub>max</sub>	Maximaler Plasmaspiegel
C <sub>min</sub>	Minimaler Plasmaspiegel
d	Tage
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DCV	Daclatasvir
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRV	Darunavir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
FP	Fertigpen
FS	Fertigspritze
FTC	Emtricitabin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LDV	Ledipasvir
MwSt.	Mehrwertsteuer
n	Anzahl der Patienten
PEG-IFN	Peginterferon alfa
PK	Pharmakokinetik
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTG	Raltegravir
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
Tbl.	Tabletten
TDF	Tenofovirdisoproxilfumarat
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
TPV	Telaprevir
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
W	Wochen
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von Sofosbuvir (SOF) auf Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren. Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Jugendlichen zugelassen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Genotyp (GT) 2- oder 3-Infektion inklusive Patienten mit einer humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion (siehe auch Abschnitt 3.4.1). Der Übersichtlichkeit halber sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Behandlungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion nicht zu erwarten sind, wird im Folgenden auf eine Differenzierung nach HIV-Koinfektion verzichtet. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von SOF in Kombination mit Ribavirin (RBV; SOF+RBV) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die nachfolgende Patientenpopulation herangezogen:

- Jugendliche Patienten (12 bis <18 Jahre) mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion und es werden die folgenden Vergleichstherapien zugrunde gelegt:
- Therapienaive Jugendliche: Kombination aus Peginterferon alfa (PEG-IFN) und RBV
- Therapieerfahrene Jugendliche: Best Supportive Care (BSC)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für das Arzneimittel SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln für das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahren) mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion hat am 9. Februar 2017 (Beratungsanforderung 2016-B-172) stattgefunden [1].

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [1]:

- „Für therapienaive Patienten: die Kombination Ribavirin und Peginterferon alfa.

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

- Für vorbehandelte Patienten: Best Supportive Care.

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

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zVT der von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagenen zVT. Der Festlegung des G-BA wird gefolgt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde im September 2016 eine orientierende Literaturrecherche nach aktuellen Therapieempfehlungen für Jugendliche mit CHC durchgeführt. Die im Dossier berücksichtigten Empfehlungen wurden vor Einreichung des Dokuments im August 2017 überprüft [2-7] und die Aktualität der berücksichtigten Leitlinien damit sichergestellt. Zudem wurden Informationen aus den aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs im Februar 2017 [1] entnommen.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-172. Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C bei Adoleszenten zwischen 12 und <18 Jahren – Genotypen 2 und 3. 14. März 2017.
- [2] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009 Apr;49(4):1335-74.
- [3] 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Jun;54(6):838-55.
- [4] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.
- [5] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of hepatitis C – A national clinical guideline. 2013.
- [6] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.
- [7] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Chronische Hepatitis C**

Eine virale Hepatitis ist eine durch Viren verursachte, diffuse Entzündung der Leber; die häufigsten viralen Hepatitiden sind die Hepatitis A, die Hepatitis B und die hier relevante Hepatitis C (HC).

Grundsätzlich unterscheidet man entsprechend des Infektionszeitpunkts, respektive der Erkrankungsdauer, zwischen einer akuten und einer chronischen HC-Infektion: So ist die akute HC definiert als eine Infektion mit HCV, die vor weniger als sechs Monaten erfolgt ist; HC-Infektionen, die seit mehr als sechs Monaten fortbestehen, sind somit definitionsgemäß chronisch [1].

Das Risiko der Entwicklung einer CHC nach Infektion mit HCV ist hoch: Die in der Regel klinisch inapparente akute HC heilt bei rund 20-50% der Patienten spontan aus; dementsprechend geht eine akute HC bei etwa 50-80% der infizierten Patienten in eine CHC über [2]. Die Spontaneliminationsrate nach der Chronifizierung der Infektion ist gering. Dabei ist unklar, warum die HCV-Infektion in der Mehrzahl der Fälle chronifiziert; diskutiert werden die genetische Variabilität des Virus, die hohe Mutationsrate und Wirtsfaktoren [3].

Entsprechend der hier zugelassenen und damit relevanten Indikation wird im Folgenden ausschließlich die CHC berücksichtigt [1].

#### **Erreger**

Bei HCV unterscheidet man aktuell insgesamt sieben verschiedene GT (HCV-GT 1-7), die sich weiter in über 60 Subtypen, benannt mit Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge (beispielsweise HCV-GT 1a oder HCV-GT 2b), differenzieren [4]. Der HCV-GT 7 wurde erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert [4] und wird in den aktuellsten Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten noch nicht berücksichtigt [5-8]; vor diesem Hintergrund wird auf die weitere Darstellung und Diskussion des HCV-GT 7 verzichtet.

Aufgrund der Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie, der Transmissionswege und der ethnischen Variabilität ist die Prävalenz der verschiedenen HCV-GT weltweit verschieden (siehe Abbildung 1).

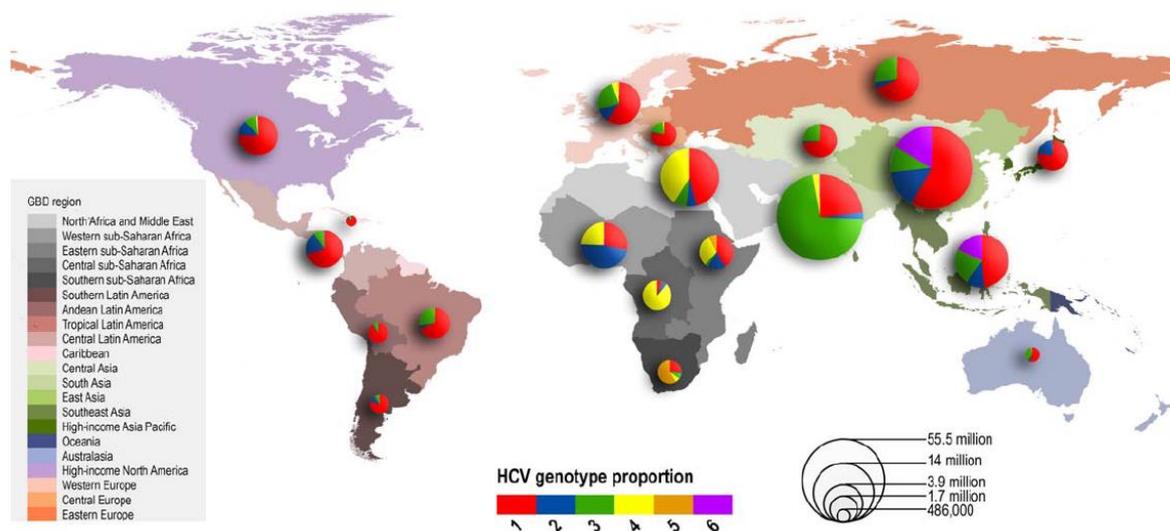


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [9]

Die HCV-GT 1, 2 und 3 sind geografisch relativ breit verteilt, die HCV-GT 4, 5 und 6 hingegen sind eher regional begrenzt.

Der vorwiegend in Amerika, Europa, Australien und Südost-Asien vorliegende HCV-GT 1 weist mit 46,2% weltweit die höchste Prävalenz auf, während der geografisch ähnlich verteilte, zweithäufigste HCV-GT 3 bei etwa 30,1% der Infizierten auftritt. Die HCV-GT 2 (primär Südostasien) und 4 (primär Nordafrika/Mittlerer Osten) weisen mit einer Prävalenz von 9,1%, respektive 8,3%, eine relativ ähnliche Häufigkeit auf; HCV-GT 6 kommt primär in Südostasien und insgesamt bei etwa 5,4% der HCV-Infizierten vor. Der vorwiegend in Subsahara-Afrika auftretende HCV-GT 5 ist mit einer Prävalenz von weniger als 1% der seltenste HCV-GT [9]. Erwartungsgemäß sind die häufigsten globalen HCV-GT auch bei Kindern und Jugendlichen die HCV-GT 1 und 3 [10].

In Deutschland haben die HCV-GT 1 und 3 mit 67,8% und 23,2% bei Erwachsenen die höchste Prävalenz, gefolgt von HCV-GT 2 mit 5,2% und HCV-GT 4 mit 3,7% [11]. Die HCV-GT 5 und 6 kommen nur bei 0,1% der HCV-Infizierten vor [12]. Ähnlich verhält es sich in der Altersgruppe der Jugendlichen, in der HCV-GT 1 mit 75,8-80,5% (je nach Publikation) ebenfalls am häufigsten vorkommt, gefolgt von HCV-GT 3 mit 13,4-15,5%, HCV-GT 2 mit 3-6,5% und HCV-GT 4 mit 1,3-3,6% [13-15].

## Infektionsweg

Eine HC wird durch HCV verursacht; HCV gehört entsprechend seiner Genom-Sequenz, der Anordnung der Proteine sowie seiner Eigenschaften bei der Replikation zur Familie der Flaviviridae [16, 17]. Der einzige natürliche Wirt für das HCV ist der Mensch.

1. Der primäre Infektionsweg für eine HCV-Infektion ist die parenterale Übertragung, bei der die Transmission von HCV durch Kontakt zu kontaminiertem Blut erfolgt. War noch vor 1992 in den Industrieländern eine Ansteckung durch nicht gescreente und kontaminierte Transfusionen, Blutprodukte oder Organspenden die häufigste Quelle der Infektion, ist heute das sogenannte „needle sharing“ (Teilen von Drogenbesteck) bei intravenösem Drogengebrauch der primäre Infektionsweg [2]: Weltweit sind bei bis zu 70% aller Personen mit einem intravenösen Drogengebrauch HCV-Antikörper nachweisbar [5]. Ähnliche Zahlen zeigt eine deutsche Studie, durchgeführt in acht deutschen Städten mit 2.077 intravenös Drogengebrauchern, die eine HCV-Prävalenz von 42-75% aufweisen [18]. Eine sexuelle Übertragung ist grundsätzlich möglich, allerdings scheint das Übertragungsrisiko generell eher gering und nur in bestimmten Konstellationen von Bedeutung zu sein. So steigt die Gefahr der Ansteckung durch sexuellen Kontakt erheblich, wenn Kofaktoren wie die Anwendung bewusstseinsverändernder Substanzen, aggressive Sexualpraktiken, häufiger ungeschützter Geschlechtsverkehr mit wechselnden Partnern respektive sexuell übertragbare Erkrankungen in der Krankengeschichte und/oder eine HIV-Infektion vorliegen [5, 19]. Eine Ansteckung durch andere Körperflüssigkeiten wie Speichel, Schweiß, Tränen und Sperma ist unwahrscheinlich.
2. Bei der vertikalen Übertragung wird das HCV in utero oder peripartal von der Mutter auf das Kind übertragen; dabei steigt das Risiko einer Übertragung auf das Kind mit der Höhe der Viruslast der Mutter. In Abhängigkeit von Methodik und untersuchter Population variieren die Daten zur Häufigkeit einer vertikalen Infektion; das durchschnittliche Risiko wird auf 2-5%, bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf bis zu 25% geschätzt. Derzeit gibt es keine wirksame Präventionsmaßnahme, um eine prä- oder perinatale Mutter-Kind-Übertragung von HCV zu vermeiden [5, 20-23]; ein Kaiserschnitt reduziert das Transmissionsrisiko nachweislich nicht. Die Übertragung auf das Kind durch Muttermilch ist sehr umstritten; solange die Haut der mütterlichen Brust intakt ist, wird vom Stillen derzeit nicht abgeraten, da der Nutzen größer scheint als das Infektionsrisiko [1, 22].

Der primäre Übertragungsweg bei pädiatrischen Patienten (Kindern [0 bis <12 Jahre] und Jugendlichen [12 bis <18 Jahre]) im deutschen Versorgungskontext ist die vertikale Infektion, wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen [1]. Die Spontaneliminationsrate hängt bei Kindern und Jugendlichen vom Infektionsweg, aber auch vom Alter des Kindes ab: Bei parenteral infizierten Kindern bis zur Adoleszenz liegt sie bei bis zu 45%, während die Spontanelimination bei vertikal infizierten Kindern HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-GT 1) scheint und weitaus seltener ist (2,4-25%), da die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht

ausreichend ausgebildet ist [22, 23]. Nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [10, 22, 23].

### **Diagnose**

Die initiale Diagnose einer HCV-Infektion wird anhand von virologisch-serologischen Tests gestellt, mit denen mittels sogenannter Immunoassays Anti-HCV-Antikörper und bestätigend HCV-Ribonukleinsäure (RNA) im Blut nachgewiesen werden. Nach Vorliegen eines positiven Testergebnisses müssen zudem noch HCV-GT und Viruslast bestimmt werden, da beide Faktoren die therapeutische Entscheidung mit determinieren [1].

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)<sup>1</sup> sollte eine HCV-Diagnostik erfolgen bei:

1. Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis beziehungsweise chronischen Lebererkrankung unklarer Genese,
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern,
4. Hämodialyse-Patienten,
5. aktiven und ehemaligen intravenös Drogenkonsumierenden,
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten,
7. HIV- und/oder Hepatitis B-Virus (HBV)-Infizierten,
8. Haushaltsangehörigen beziehungsweise Sexualpartnern HCV-Infizierter,
9. Kindern HCV-positiver Mütter,
10. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate,
11. medizinischem Personal sowie Blut-, Organ- und Gewebespendern.

Darüber hinaus sollte eine HCV-Diagnostik einschließlich adäquater Beratung jedem gewährt werden, der eine entsprechende Untersuchung explizit wünscht.

Die Diagnose bei Kindern wird bei Müttern mit bekannter HCV-Infektion in der Regel in der Nachbeobachtungsphase nach der Geburt oder zu einem späteren Zeitpunkt als Zufallsdiagnose gestellt. Die grundsätzlichen Schritte zur Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen [1].

### **Pathogenese und Klinik**

Die CHC ist eine durch HCV verursachte progressive entzündliche Erkrankung der Leber, die zu der Degeneration und Nekrose von Hepatozyten, dem fibrotischen Umbau (Vernarbung)

---

<sup>1</sup> Die Leitlinie Sarrazin et al., auf die hier Bezug genommen wird, ist abgelaufen und wird derzeit überarbeitet; aktualisiert wurde bis anhin lediglich der Therapieteil (Stand: Dezember 2016). Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass es in den hier zitierten Abschnitten zur Diagnostik umfassende Änderungen geben wird.

des Lebergewebes und damit zu einer zunehmenden Einschränkung der Organfunktion bis hin zur hepatischen Dekompensation führt. Bis zu 20% der Patienten entwickeln infolge ihrer HCV-Infektion eine Leberzirrhose, und bis zu 5% der Patienten entwickeln ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) [24]. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6% [25].

Die Pathogenese von Fibrose über Zirrhose bis hin zum HCC ist komplex und noch nicht abschließend geklärt. Grundsätzlich ist HCV selbst nicht zytopathisch – die Veränderungen der Leber resultieren aus unspezifischen, lokalen Immunantworten, in die multiple zelluläre und molekulare Faktoren involviert sind. Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Fibrose spielen die normalerweise ruhenden Ito-Zellen (hepatische Sternzellen), die unter anderem der Vitamin A- und der Fettspeicherung dienen. Nach der durch Entzündungsprozesse ausgelösten Aktivierung und Differenzierung zu Myofibroblasten produzieren die Ito-Zellen exzessives Kollagen und aktivieren eine Reihe weiterer hepatischer Zellen und Wachstumsfaktoren [26]. Auch aktivierte Kupffer-Zellen stimulieren die Aktivierung der hepatischen Sternzellen und führen zur Zerstörung von Hepatozyten; letztere werden auch durch die entzündungsbedingt kontinuierlich entstehenden Sauerstoffradikale auf metabolischer und genetischer Ebene geschädigt. Wiederholte Regenerations- und Apoptose-Zyklen der Hepatozyten tragen weiter zur Pathogenese der Zirrhose bei [27]. Schlussendlich sind verschiedene endogene und exogene Trigger für die pathologischen Veränderungen der Leber bei der HCV-Infektion verantwortlich; die Pathogenese ist multifaktoriell [24, 26].

Trotz der graduellen histologischen Veränderungen des Leberparenchyms ist eine chronische HCV-Infektion in der Regel über einen langen Zeitraum klinisch inapparent. Die schlussendlich auftretende klinische Symptomatik ist das Ergebnis der Komplikationen der fortgeschrittenen Lebererkrankung, respektive der Zirrhose, wobei sich auch in den früheren Stadien bereits klinische Symptome zeigen können.

Liegt noch keine Zirrhose vor, können milde und eher unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Schwächegefühl, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie diffuse Oberbauchschmerzen und Gewichtsverlust auftreten; das häufigste Symptom ist Fatigue. Die Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel sind dabei individuell extrem unterschiedlich: Während die meisten Patienten normale oder nur leicht erhöhte Leberwerte aufweisen, sind die ALT-Spiegel bei 25% der Patienten deutlich erhöht (2-5 x Obergrenze des Normbereichs [ULN], selten bis zu 10 x ULN). Die Korrelation zwischen ALT-Spiegeln und Histologie ist nur gering ausgeprägt [3].

Komplikationen treten fast ausschließlich bei Patienten mit Zirrhose auf. Die Diagnosestellung einer Zirrhose ist insofern schwierig, als dass die meisten zirrhotischen Patienten bis zur hepatischen Dekompensation klinisch asymptomatisch sind. Grundsätzlich können neben Hepatomegalie, Splenomegalie, Hyperbilirubinämie, Hyperalbuminämie und Thrombozytopenie, klinische Symptome wie Aszites, Spinnennävi, Caput Medusae, Hodenatrophie oder Gynäkomastie auftreten, desgleichen die sogenannten Leberhautzeichen (glatte Lackzunge, Lacklippen, Erytheme an Hand- und Fußsohlen, Gefäßzeichnung am

Oberkörper, sowie Juckreiz) [28, 29]. Die nur bei zirrhotischen Patienten vorkommende hepatische Dekompensation (Risiko: 5%/Jahr; 5-Jahres-Überleben: ca. 50%) zeichnet sich durch unterschiedliche Symptome aus, besonders häufig sind Aszites, Varizenblutungen, Enzephalopathie und Ikterus [30, 31]. Neben der Leber-assoziierten Mortalität ist bei zirrhotischen Patienten auch die nicht-Leber-assoziierte Mortalität erhöht [32].

Bei rund 30-40% der Patienten mit einer CHC kommt es zudem zu extrahepatischen Manifestationen: Typische Beispiele sind Kryoglobulinämie, verschiedene Autoimmun- oder Hauterkrankungen (Porphyria cutanea tarda, Lichen planus), Nierenerkrankungen wie die membranproliferative Glomerulonephritis und Diabetes mellitus. Kryoglobuline spielen in der Pathogenese der extrahepatischen Manifestationen eine besondere Rolle; ein direkter HCV-Lymphotropismus wird diskutiert, ist jedoch umstritten. Die pathogenetischen Mechanismen der meisten extrahepatischen Manifestationen sind jedoch unklar [33].

Bei Kindern ist der Verlauf einer CHC in der Regel unauffällig und asymptomatisch: Bei bis zu 15% der Kinder und Jugendlichen kommt es zu einer initialen, unspezifischen und milden Symptomatik mit Müdigkeit, Gereiztheit, Abgeschlagenheit und Schmerzen im Oberbauch; auch Arthralgien können auftreten [1, 21, 34]. Kinder und Jugendliche präsentieren sich in bis zu 10% der Fälle mit einer vergrößerten Leber (Hepatomegalie) und einer transienten Erhöhung der ALT-Werte. Trotz der im Vergleich zu Erwachsenen insgesamt günstigeren Prognose weisen etwa 4-6% der Kinder mit CHC Anzeichen einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose auf und manche Kinder benötigen aufgrund einer Lebererkrankung im Endstadium schlussendlich eine Lebertransplantation [35].

### **Klassifikationsschemata, Einteilung nach Stadien**

Für die CHC gibt es keine wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata oder Stadieneinteilungen.

Für die Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading) und des Fibrorestadiums (Staging) nach einer Leberbiopsie existieren verschiedene Scoring-Systeme [36]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. [37], Batts und Ludwig [38], Ishak et al. [39] sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) [40]. Die am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR- und der Ishak-Score.

### **Therapieziel**

Das Ziel der Therapie der CHC ist die mit einer Heilung gleichzusetzende Elimination des Virus und damit konsekutiv die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [1]. Durch die Elimination des HCV, nachgewiesen durch dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR), kann die Progression der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, die Lebensqualität verbessert, das Infektionsrisiko aufgehoben und das Risiko eines HCC, das die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation darstellt, vermindert werden [1].

## Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers sind therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat im Mai 2016 die „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen BIS 2030 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend“ veröffentlicht [41]. Ziel dieses Aktionsplans ist die nachhaltige Eindämmung der benannten Infektionen und die Minimierung individueller und gesellschaftlicher Auswirkungen; konkret die Verbesserung der Gesundheit der Bevölkerung, indem schwere gesundheitliche Folgeerkrankungen wie Leberzirrhosen oder Krebs verhindert werden. Um eine nachhaltige Eindämmung der CHC zu erreichen, ist damit grundsätzlich die Verfügbarkeit therapeutischer Optionen für jeden Patienten notwendig, dies unabhängig von HCV-GT, Zirrhosestatus, dem Vorliegen Resistenz-assoziiierter Virusvarianten und Vorbehandlung.

#### Therapeutischer Bedarf

Durch die Zulassung der direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA), und damit die Existenz Interferon (IFN)- und größtenteils auch RBV-freier Therapien, hat sich die Behandlungssituation für erwachsene Patienten mit einer CHC vollständig verändert: Mit den heute verfügbaren ebenso wirksamen wie verträglichen, teilweise sogar pangenotypischen Therapieoptionen kann im Grunde jeder HCV-infizierte Erwachsene unabhängig von GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und zumeist mal gerade 12-wöchigen oder mittlerweile sogar 8-wöchigen Therapie geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für Erwachsene nunmehr vollständig obsolet und entsprechend konstatiert die DGVS in ihrer aktuellen Leitlinie wie folgt: „Mit der Einführung der Interferon-freien Therapieoptionen für praktisch alle HCV-GT und Therapiekonstellationen und dem direkten oder indirekten Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zu Interferon-basierten Therapieschemata in allen Aspekten stellt die DAA-Therapie den Therapiestandard dar“ [8]. Auch nach Auffassung des G-BA entspricht eine Therapie mit PEG-IFN+RBV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse: Früher als GT-übergreifende zVT festgelegt, wurde PEG-IFN+RBV entsprechend der DAA-Nutzenbewertungen und G-BA-Beschlüsse nach und nach durch die deutlich wirksameren und wesentlich besser verträglichen DAA ersetzt.

Anders als bei den Erwachsenen sind die therapeutischen Möglichkeiten für Jugendliche mehr als limitiert, dies insbesondere auch bei HCV-GT 2 und -GT 3: Zwar steht mit Ledipasvir (LDV)/SOF seit Ende Juli 2017 das erste IFN-freie DAA-Regime für Jugendliche zur Verfügung, allerdings ist LDV/SOF für den **HCV-GT 2** nicht zugelassen [42]. So ist der (primär zulassungsbedingte) Therapiestandard für die jugendliche Population mit HCV-GT 2 in Deutschland derzeit nach wie vor die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene obsoletere Therapie aus PEG-IFN+RBV [1] – diese ist für Kinder und Jugendliche nur mit Warnhinweis zugelassen („Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden“) und wird hinsichtlich der Indikationsstellung der Therapie auch nur sehr restriktiv empfohlen. Für therapieerfahrene jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 gibt es keine zugelassene Therapie. Für jugendliche Patienten mit **HCV-GT 3** steht mit LDV/SOF seit wenigen Wochen das erste DAA-Regime zur Verfügung, dies allerdings nur in Kombination mit RBV und über 24 Wochen und ausschließlich für Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung. Therapienaive Patienten ohne Zirrhose – die Population, die aufgrund der restriktiven Zulassung und Empfehlung von PEG-IFN+RBV vermutlich den größten Teil der jugendlichen Population mit HCV-GT 3 ausmacht – können hingegen nach wie vor nur mit PEG+IFN+RBV behandelt werden.

Zusammenfassend wurden mit der Zulassung der DAA bei den Erwachsenen dramatische Verbesserungen in der Therapie, respektive eine Heilung der HCV-Infektion erzielt: Die Heilungsraten liegen in der Regel bei über 95%, die Therapien sind ausgezeichnet verträglich und die Therapiedauer ist deutlich verkürzt. Demgegenüber steht für therapie-naive Jugendliche mit einer HCV-GT 2-Infektion zulassungsgemäß nach wie vor nur die nebenwirkungsträchtige Therapie aus PEG-IFN+RBV über 24 Wochen zur Verfügung. Für therapieerfahrene Jugendliche mit einer HCV-GT 2-Infektion oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, gibt es überhaupt keine zugelassene Therapieoption. Für therapie-naive HCV-GT 3-Patienten mit Zirrhose sowie für therapieerfahrene HCV-GT 3-Patienten ist zwar seit Juli 2017 die Kombination aus LDV/SOF und RBV über 24 Wochen zugelassen [42]; die einzige Therapieoption für therapie-naive Jugendliche mit HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose ist jedoch nach wie vor PEG-IFN+RBV. Bei Jugendlichen besteht somit ein entscheidender therapeutischer Bedarf an Therapien mit einem deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofil, dies insbesondere bei jugendlichen Patienten mit HCV-GT 2- und -GT 3-Infektion.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

SOF wurde in Kombination mit anderen Arzneimitteln am 16. Januar 2014 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (HCV-GT 1 bis 6) bei Erwachsenen zugelassen. Aufgrund des pangenotypischen Wirkspektrums und der hohen Resistenzbarriere wird SOF als Sockeltherapie zur Behandlung der CHC eingesetzt und ist damit das Fundament („Backbone“) der meisten der bisher zugelassenen direkt antiviral wirksamen

Kombinationstherapien [8, 43-45]. Im Nutzenbewertungsverfahren zur Erstzulassung von SOF bei erwachsenen Patienten hat der G-BA für die Kombination aus SOF+RBV im HCV-GT 2 bei therapienaiven Patienten einen beträchtlichen sowie bei therapienerfahrenen Patienten einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV als belegt angesehen; bei Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion (therapienaiv und therapienerfahren) hat der G-BA für die Kombination aus SOF+RBV im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV einen geringen Zusatznutzen ausgesprochen (Beschluss vom 17. Juli 2014) [46]. Infolgedessen wurde SOF+RBV konsequenterweise anstelle von PEG-IFN+RBV für die HCV-GT 2 und 3 als zVT festgelegt.

Vor Hintergrund des beschriebenen therapeutischen Bedarfs stellt die hochwirksame und gut verträgliche IFN-freie Therapieoption SOF+RBV für alle jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion einen therapeutischen Durchbruch dar: So zeigt sich ebenso wie bei den Erwachsenen auch bei Jugendlichen mit HCV-GT 2 unter einer 12-wöchigen Therapie sowie mit HCV-GT 3 unter einer 24-wöchigen Therapie (jeweils unabhängig von Zirrhose- und Behandlungsstatus) unter SOF+RBV eine extrem hohe SVR-Rate (HCV-GT 2: 100%; HCV-GT 3: 94,6%) bei gleichzeitig außerordentlich günstigem Nebenwirkungsprofil (siehe Modul 4A). Die Erweiterung der Zulassung von SOF(+RBV) auf Jugendliche deckt somit einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Für die HC besteht in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Labor- und Arztmeldepflicht [47]. Die Meldepflicht gilt für neu diagnostizierte HCV-Infektionen; Fälle, bei denen ein früherer HCV-Labornachweis angegeben ist, werden für die Statistik ausgeschlossen. Dennoch ist die Bestimmung der HC-Inzidenz methodisch schwierig, da es sowohl labordiagnostisch als auch klinisch kaum möglich ist, akute und chronische HCV-Infektionen zu unterscheiden. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 75%) und normalerweise auch in der Kindheit verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen [1], wodurch sie häufig unbemerkt bleibt oder erst viele Jahre nach dem eigentlichen Infektionszeitpunkt aufgrund der dann vorliegenden Symptomatik diagnostiziert wird [48, 49]. Entsprechend umfasst die Gesamtheit der übermittelten Fälle einen erheblichen Anteil bereits chronischer HC-Fälle gemäß Leitlinien-Definition (länger als

sechs Monate fortbestehende Infektion mit dem HCV [HCV-RNA positiv]). Die übermittelten HC-Erstdiagnosen erlauben somit keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt, da Infektion und Test zeitlich weit auseinander liegen können [47, 48], was zu einer Unterschätzung von Neuinfektionen (nicht alle Neuinfektionen werden entdeckt oder gemeldet; hohe Dunkelziffer) beziehungsweise Überschätzung von Neuinfektionen (auch Erstdiagnosen einer seit langem bestehenden Infektion, die keine Neuinfektion sind, werden als Neuinfektionen gemeldet) führen kann. Bisher basierte die Referenzdefinition beim Robert Koch-Institut (RKI) auf Fallmeldungen mit erstmaligem und alleinigem Labornachweis (bestätigter Antikörpernachweis) einer HCV-Infektion, was nach Einschätzung des RKI zu Meldungen von bereits spontan ausgeheilten beziehungsweise erfolgreich therapierten Infektionen sowie darüber hinaus zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfacherfassungen und damit einer Überschätzung der Neuinfektionen geführt hat. Zum 1. Januar 2015 wurde die Falldefinition geändert und es werden nur noch Fälle mit direktem Erregernachweis (Nukleinsäure-Nachweis oder HCV-Core-Antigennachweis), also einer aktiven HCV-Infektion, an das RKI übermittelt. Aufgrund der über die letzten Jahre deutlich verbesserten Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass die Diagnostik in den meisten Fällen vollständig bis zum direkten Erregernachweis durchgeführt und somit alle Fälle erfasst werden. Derzeit bieten die an das RKI übermittelten HC-Erstdiagnosen die bestmögliche Einschätzung des aktuellen Infektionsgeschehens, wobei Trendauswertungen auf Basis der bisherigen und aktuellen Fallzahlen aufgrund der neuen Falldefinition nur eingeschränkt möglich sind [47, 48].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung [50, 51]. Die Population der Kinder und Jugendlichen ist jedoch in diesen Übersichtsarbeiten nicht vertreten und es stehen für diese Population kaum Angaben zur Prävalenz in Deutschland zur Verfügung. Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik bei der Bestimmung der Inzidenz der HC-Infektion und den Limitationen bei der Bestimmung der Prävalenz ist es bereits schwer, eine valide Aussage zur Epidemiologie der CHC in Deutschland bei Erwachsenen zu treffen, und noch schwieriger, belastbare Daten für die Gruppe der Jugendlichen zu finden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist gut dokumentiert, dass eine HCV-Infektion häufig klinisch asymptomatisch verläuft [23, 34, 49, 52]. Des Weiteren kann es bei parenteral infizierten Kindern und Jugendlichen in bis zu 45% der Fälle zu einer spontanen Elimination des Virus kommen, bei vertikal infizierten Kindern hingegen nur bei 2,4-25% und nur bis zum Erreichen des 4. Lebensjahres [23]. Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CHC bei Jugendlichen werden daher durch Angaben von Erwachsenen mit einer CHC gestützt, um die Daten in einen nachvollziehbaren Kontext zu setzen.

### **Prävalenz der Hepatitis C**

Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Niedrigprävalenz-Ländern für HC [47, 53]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [50, 51, 53-57]; das RKI geht in seinem aktuellen Bulletin von einer Prävalenz von 0,3% (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,1–0,5%) aus, betont dabei jedoch, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist [47], weil

spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind: So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [50, 51] Personen aus Heil- und Pflegeanstalten, Krankenhäusern sowie Justizvollzugsanstalten ausgeschlossen und Risikogruppen wie intravenös Drogengebraucher nicht ausreichend erfasst. Abweichende Ergebnisse zur HCV-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung stammen aus Studien bei spezifischen Risiko- oder Patientengruppen: Bei Patienten in Notfallambulanzen wurden Prävalenzraten von 2,6% [58], bei Konsumenten intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-Antikörper-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [59] berichtet.

Unter Berücksichtigung der Angaben in diesen Publikationen zur deutschen Allgemeinbevölkerung [50, 51, 53-57] und um eine mögliche Unterschätzung adäquat zu adressieren wird von einer tatsächlichen HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4% für Deutschland ausgegangen (Bereich von 0,3-0,5%).

Für die Ermittlung der Prävalenz bei Kindern stehen keine spezifischen Untersuchungen wie die bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung. Die Angaben zur Prävalenz der HC-Infektion bei Kindern bewegen sich laut einiger Publikationen in industrialisierten Ländern zwischen 0,05-0,8% [10, 23, 35, 52, 60], wobei in der Untersuchung von Gerner et al. (2006) eine anti-HCV-Prävalenz von 0,8%, jedoch nur eine HCV-RNA-Prävalenz von 0,05% festgestellt wurde [49]. Da nur in wenigen Erhebungen zwischen anti-HCV- und HCV-RNA-Prävalenz differenziert wird [49], werden im Folgenden die Zahlen zur anti-HCV-Prävalenz verwendet.

In industrialisierten Ländern wird HCV bei Kindern und Jugendlichen primär vertikal übertragen. Eine parenterale Übertragung ist heute insgesamt selten [23, 52, 60], wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine gewisse Rolle spielen [1]. Die Prävalenz der HCV-Infektion unter schwangeren Frauen in industrialisierten Ländern liegt vergleichbar mit der Gesamtpopulation zwischen 0,16-0,53% [23]. In Abhängigkeit von Methodik und untersuchter Population variieren die Aussagen von Studien zur Häufigkeit der vertikalen Infektion, jedoch wird das durchschnittliche Risiko auf 5% und bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf bis auf 25% geschätzt; eine effektive Präventionsmaßnahme existiert nicht [5, 20-22].

Es wird im Folgenden von einer Prävalenz von 0,4% HCV-infizierten Jugendlichen in Deutschland ausgegangen (Spanne von 0,05% bis 0,8%).

### ***Prävalenz/Verteilung von Genotypen***

Für die Population der Erwachsenen wird von der folgenden Verteilung der HCV-GT ausgegangen: HCV-GT 1: 67,8%; HCV-GT 2: 5,2%; HCV-GT 3: 23,2%; HCV-GT 4: 3,7% [11, 12]. Für die HCV-GT 5 und 6 werden nur die Angaben von jeweils 0,1% aus der Studie von Hüppe et al. 2008 [12] berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese beiden Patientengruppen in der Studie von Hüppe et al. 2016 [11] aufgrund der insgesamt geringeren Patientenzahl nicht repräsentativ vertreten sind. Daten zur verfügbaren Prävalenz der einzelnen HCV-GT (HCV-GT 1 bis HCV-GT 6) aus Erhebungen, die zumindest zum Teil

auch Daten bei Jugendlichen erhoben haben, sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Wie bereits beschrieben, wird der HCV-GT 7 nicht weiter berücksichtigt, da er erst 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert wurde [4] und weltweit bisher nur sehr wenige Fälle berichtet wurden [9].

Bei Gesamtbetrachtung aller in Tabelle 3-1 dargestellten Daten ist bei den Jugendlichen, analog zur Situation bei den Erwachsenen, HCV-GT 1 am häufigsten (75,8-80,5%), gefolgt von HCV-GT 3 (13,4-15,5%), HCV-GT 2 (3-6,5%) und HCV-GT 4 (1,3-3,6%). Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen in dieser Population kaum Daten vor, aber auch hier wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen. Insgesamt bleibt eine Unsicherheit bezüglich der Verteilung der HCV-GT, da die Publikationen keine auf die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren begrenzten Daten enthalten.

Für die weiteren Berechnungen wird davon ausgegangen, dass 3,4% der Patienten in der Zielpopulation mit HCV-GT 2 sowie 15,3% der Patienten mit HCV-GT 3 infiziert sind<sup>2</sup>.

Tabelle 3-1: Angaben zur Verteilung der HCV-GT in Deutschland

Datenquelle	Prävalenz der HCV-GT	Datenbasis/Population
Ross et al. 2000 [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 80,5%</li> <li>• HCV-GT 2: 4,8%</li> <li>• HCV-GT 3: 13,4%</li> <li>• HCV-GT 4: 1,0%</li> <li>• HCV-GT 5: 0,25%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis &gt;70-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten der Uni-Klinik Essen (n=395/50 Patienten davon im Alter von 11 bis 20 Jahren)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 1994 bis 1997</li> </ul>
Schröter et al. 2002 [14]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 78%</li> <li>• HCV-GT 2: 3%</li> <li>• HCV-GT 3: 15,5%</li> <li>• HCV-GT 4: 3,6%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis &gt;60-jährige, stationär und ambulant behandelte HCV-Patienten (n=747)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2000 bis 2001</li> </ul>
Wirth et al. 2005 [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 75,8%</li> <li>• HCV-GT 2: 6,5%</li> <li>• HCV-GT 3: 14,5%</li> <li>• HCV-GT 4: 3,2%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 bis 17-jährige Kinder und Jugendliche (n=62)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: keine Angabe</li> </ul>
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; n: Anzahl der Patienten		

<sup>2</sup> Die Prävalenzangaben der Patienten in der Zielpopulation mit HCV-GT 2 und HCV-GT 3 wurden nach der Populationsgröße gewichtet.

### **Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenzen**

Gemäß IfSG sind neudiagnostizierte Fälle einer HCV-Infektion meldepflichtig und werden vom RKI regelmäßig berichtet. Die Daten bilden die Anzahl der Erstdiagnosen ab, erlauben aber keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt, die Prävalenz zu einem bestimmten Zeitpunkt und das Vorliegen einer akuten oder chronischen HC. Entsprechend einer Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI (SurvStat@RKI 2.0, [survstat.rki.de](http://survstat.rki.de)) wurden für das Jahr 2015 insgesamt 25 Fälle und für 2016 21 Fälle von erstdiagnostizierter HC bei Jugendlichen übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,53 und 0,45 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [61].

Für die Population der Jugendlichen gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Im Jahr 2015 war die Inzidenz bei männlichen Jugendlichen mit 0,7 zwar doppelt so hoch wie bei den weiblichen Jugendlichen mit 0,35, 2016 lag sie aber bei den weiblichen Jugendlichen höher [62].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Betrachtungen zur Entwicklung der Prävalenz**

#### ***Gründe für eine mögliche Zunahme der Prävalenz:***

Migranten erster und zweiter Generation aus Ländern mit höherer HCV-Prävalenz können entsprechend eine höhere Prävalenz als die deutsche beziehungsweise europäische Allgemeinbevölkerung aufweisen [63]. Daher lassen Migrationsbewegungen (Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [64]. Hierbei ist auch die aktuell hohe Zuwanderung von Ausländern nach Deutschland zu berücksichtigen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom 21. März 2016 wurde bis zum Jahresende 2015 der Zuzug von knapp 2 Millionen und Wegzug von rund 860.000 ausländischen Personen registriert. Der sich daraus ergebende Wanderungssaldo von 1,14 Millionen ausländischen Personen ist der höchste jemals gemessene Wanderungsüberschuss von Ausländern in der Geschichte der Bundesrepublik Deutschland – gegenüber dem Vorjahr hat sich der Wanderungssaldo 2015 fast verdoppelt. Wie das Statistische Bundesamt weiter ausführt, muss davon ausgegangen werden, dass sowohl die Ergebnisse der Wanderungsstatistik als auch die der Ausländerstatistik für 2015 das tatsächliche Geschehen untererfassen, da nicht in allen Fällen von einer zeitnahen Registrierung der Zugezogenen ausgegangen werden kann [65]. Seit September 2015 werden bei neu diagnostizierten HCV-Fällen bei asylsuchenden Personen zusätzliche Angaben wie das Geburtsland erfasst. Im Zeitraum vom 1. Oktober 2015 bis zum 31. März 2016 wurden insgesamt 2.908 Fälle von erstdiagnostizierter HC an das RKI übermittelt, davon wurden 148 Personen (6,6%) als asylsuchend kategorisiert [47]. Bei diesen übermittelten Fällen wurden für die meisten Personen Geburtsländer wie Georgien, Pakistan und Russland angegeben, in denen Studien eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung gezeigt

haben. Das vierthäufigste Geburtsland ist Syrien; hier ist die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung nicht verfügbar [47].

Insgesamt gibt es sehr wenige Informationen darüber, wie hoch die Prävalenz der HCV-Infektion unter den nach Deutschland eingewanderten Ausländern wirklich ist. In einer Untersuchung an 236 Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015 ergab sich eine Prävalenz von 0,42% [66]. In einem systematischen Review und Meta-Analyse wurde die HCV-Prävalenz unter Migranten aus Ländern mit niedrigen/mittleren Einkommen und einer mittleren/hohen HCV-Prävalenz erhoben, die in Länder mit hohen Einkommen und einer niedrigen/mittleren HCV-Prävalenz eingewandert sind [67, 68]. Es wurden 50 Studien mit 38.635 Migranten eingeschlossen und die anti-HCV-Seroprävalenz unter den Migranten wurde mit 1,9% (1,4-2,7%) ermittelt. Speziell unter Migranten aus Afrika (südlich der Sahara), Asien und Osteuropa und der älteren Population ergab sich eine höhere Prävalenz von 2,2-5,6%. In dieser Übersichtsarbeit liegen auch getrennte Angaben zu Kindern beziehungsweise Jugendlichen vor: In neun Studien nur mit Kindern (alle Migranten waren  $\leq 18$  Jahre alt; insgesamt 2.452 Migranten) ergab sich eine Prävalenz von 0,6% (0,3-1,3%) und in elf Studien, die Migranten im Alter von  $\leq 18$  Jahre eingeschlossen hatten (3.767 Migranten), eine Prävalenz von 0,8% (0,4-1,6%). Diese Angaben sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da sie nicht exklusiv für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren erhoben wurden. Da jedoch diese Prävalenz nicht sehr unterschiedlich zu der für Deutschland geschätzten Prävalenz in der Population der Jugendlichen ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Prävalenz in dieser Population aufgrund der Zuwanderung in den nächsten Jahren steigen wird.

#### ***Gründe für eine mögliche Abnahme der Prävalenz:***

Aufgrund der in den letzten Jahren erfolgten Zulassungen hochwirksamer und sehr verträglicher DAA ist von einer Abnahme der Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung auszugehen [50], die aus der Heilung der Patienten resultiert.

Nach der Zulassung von SOF+RBV für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion, für die bisher<sup>3</sup> nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war, wird damit gerechnet, dass die Prävalenz aufgrund der Heilung der Patienten abnimmt. Darüber hinaus wird die sinkende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in den kommenden Jahren zu einer geringeren Anzahl an HCV-infizierten Schwangeren führen und somit langfristig auch die Prävalenz bei Kindern reduzieren. Dessen ungeachtet ist aufgrund der bereits beschriebenen spezifischen Patienten- und Risikogruppen für HC (nicht abzuschätzende Dunkelziffer) ohne ein spezifisches Screening-Programm nicht zu erwarten, dass die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung gegen Null gehen wird, da zu vermuten ist, dass immer eine gewisse Zahl an HCV-Infizierten

---

<sup>3</sup> Seit Juli 2017 steht als IFN-freies DAA-Regime lediglich LDV/SOF für Jugendliche mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zur Verfügung [42].

existieren wird, die noch nicht diagnostiziert sind und entsprechend auch keine Therapie beginnen.

### **Zusammenfassung Prävalenz**

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der gegenläufigen Entwicklungen bei gleichzeitig fehlenden epidemiologischen Informationen derzeit zahlenmäßig nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Prävalenz tatsächlich innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Prinzipiell kann aber davon ausgegangen werden, dass primär aufgrund der hohen Heilungsraten auch trotz der Zuwanderung keine Zunahme der Prävalenz in der Zielpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zu erwarten ist.

### **Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz**

Die für die Population der Jugendlichen für das Jahr 2015 und 2016 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (25 und 21) und Inzidenz von Erstdiagnosen (0,53 und 0,45/100.000 Einwohner) setzt nach einer Zwischenphase des Anstiegs im Jahr 2010 [61] wieder den insgesamt abnehmenden Trend fort (siehe Abbildung 2 und Tabelle 3-2).

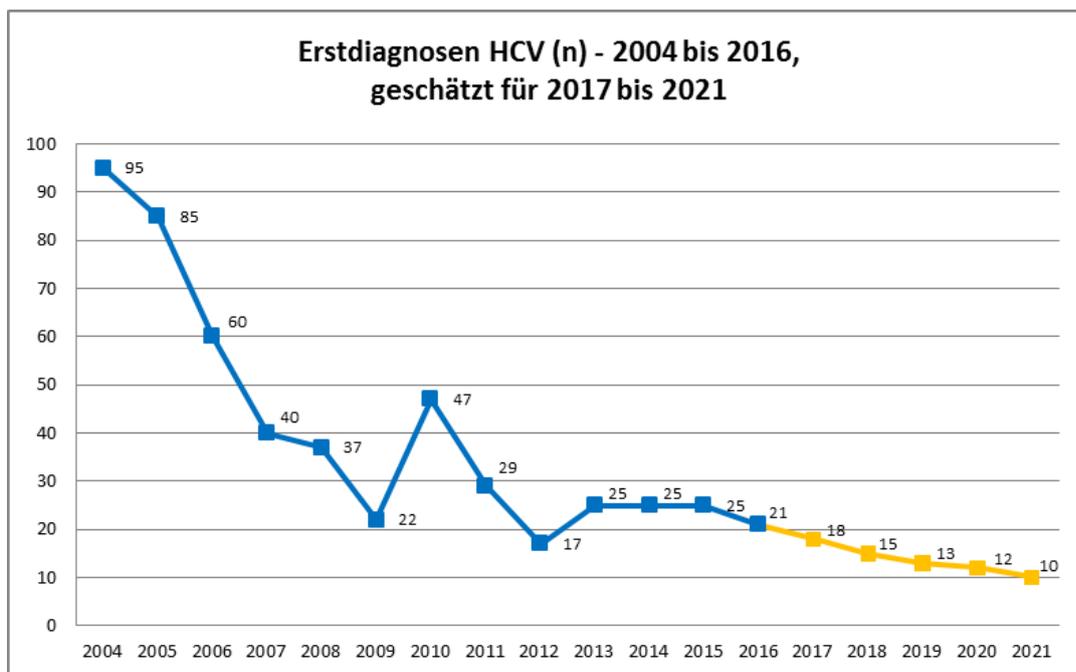


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2016, geschätzt für 2017 bis 2021 für die Population der Jugendlichen

Quelle: [61] (2004 bis 2015), 2017 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz

HCV: Hepatitis C-Virus

### **Gründe für eine mögliche Zunahme der Inzidenz:**

Wie bereits beschrieben, hat das BMG im Mai 2016 das Strategiepapier „Strategie zur Eindämmung von HIV, Hepatitis B und C und anderen sexuell übertragbaren Infektionen BIS 2030 – Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend“ veröffentlicht, das als ein Handlungsfeld Screening-Maßnahmen, respektive eine Erhöhung der Testungsraten, definiert

hat. Hinzu kommt, dass auch aufgrund der mittlerweile verfügbaren Behandlungsoptionen der HC mehr Patienten getestet werden, weil die medikamentöse Heilung der bisher zurückhaltend behandelten HCV-Infektion nun möglich ist und zunehmend zum Einsatz kommt [69]. Dies dürfte nach der Zulassung von SOF+RBV auch auf die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zutreffen, für die bisher<sup>3</sup> nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war.

### ***Gründe für eine mögliche Abnahme der Inzidenz:***

Eine Abnahme der Prävalenz geht im Grund zwangsläufig auch mit einer Abnahme der Inzidenz einher, da die Transmissionsraten aufgrund der geheilten und damit nicht mehr infektiösen Patienten reduziert werden („Treatment as Prevention“). Wie beschrieben, wird eine sinkende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung in kommenden Jahren zudem zu einer geringeren Anzahl an HCV-infizierten Schwangeren führen und somit auch die Inzidenz bei Kindern reduzieren. Es lässt sich zahlenmäßig jedoch, auch aufgrund der Unsicherheit bei der Entwicklung der Prävalenz, nicht konkret abschätzen, welche Änderungen hinsichtlich der Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

Ein wichtiger Einflussfaktor für das Szenario einer abnehmenden Inzidenz der Erstdiagnosen sind, wie bereits beschrieben, die neuen Falldefinitionen, die am 1. Januar 2015 in Kraft getreten sind. Im Rahmen der Änderung der bestehenden deutschen Falldefinitionen und der Anpassung an die europäischen Definitionen ist ab dem 1. Januar 2015 der direkte Erregernachweis (HCV-RNA oder Nachweis des HCV-Core-Antigens) das Kriterium zur Erfüllung der Referenzdefinition. Die bis 2014 geltende Falldefinition, nach der der alleinige (bestätigte) Antikörpernachweis als labordiagnostischer Nachweis ausreichte, hat nach Einschätzung des RKI in einem unbestimmten Anteil der Fälle zur Übermittlung von bereits spontan ausgeheilten und eventuell auch von erfolgreich therapierten Infektionen sowie darüber hinaus zu einer unbekanntem Zahl von Mehrfacherfassungen geführt. Untersuchungen haben gezeigt, dass in Westeuropa nur ca. 71% der anti-HCV-positiven Patienten auch HCV-RNA positiv sind [55]. Daher ist nach Einschätzung des RKI vom 7. Dezember 2015 aufgrund der Änderung der Falldefinition in den kommenden Jahren mit einem Rückgang der Fallzahlen zu rechnen [70], was anhand der aktuellen Entwicklung bereits abgebildet wird [47, 48]. Im Jahr 2015 erfolgte die Umstellung auf die neue Falldefinition in den Gesundheitsämtern jedoch erst schrittweise und es wurden sowohl Fälle noch nach alter, aber auch, im Laufe des Jahres zunehmend, nach neuer Falldefinition übermittelt. So wurde 2015 nur ein Drittel aller übermittelten HC-Erstdiagnosen nach der neuen Falldefinition erfasst, dennoch zeigte sich im Vergleich zum Vorjahr bereits ein Abfall der Fallzahlen. Das RKI weist darauf hin, dass Trendauswertungen aufgrund der nur bedingten Vergleichbarkeit der neuen Fallzahlen mit denen der Vorjahre nur eingeschränkt möglich sind [47].

### ***Zusammenfassung Inzidenz***

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben ausgeführter Szenarien wird angenommen, dass die Zahl der Erstdiagnosen in den nächsten Jahren eher abnehmen wird. Diese Annahme kann jedoch nur eine grobe Schätzung sein, die auf Basis der Entwicklung in der Vergangenheit

und den Neuzulassungen hochwirksamer und verträglicher antiviraler Substanzen aktuell das wahrscheinlichste Szenario darstellt.

Tabelle 3-2: Gemeldete (2004 bis 2016) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2017 bis 2021

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl der Erstdiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)</b>
2004	95 (9.044)
2005	85 (8.314)
2006	60 (7.531)
2007	40 (6.893)
2008	37 (6.266)
2009	22 (5.506)
2010	47 (5.310)
2011	28 (5.051)
2012	17 (5.010)
2013	25 (5.185)
2014	25 (5.868)
2015	25 (4.976)
2016	21 (4.408)
2017	18 (3.600)
2018	15 (3.600)
2019	13 (3.600)
2020	12 (3.600)
2021	10 (3.600)
Quellen: [61, 71]; 2017 bis 2021 abgeleitet aus bisheriger Entwicklung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz	

### **Zusammenfassung Prävalenz und Inzidenz**

Unter Berücksichtigung der gemachten Ausführungen ist die Annahme eine tendenziell niedrigere Prävalenz und Inzidenz der CHC, dies mit dem Vorbehalt der generellen Problematik bei der Voraussage von Prävalenzen und Inzidenzen. Insbesondere eine Einschätzung der zukünftigen Prävalenz und Inzidenz der einzelnen HCV-GT ist im vorliegenden Fall schwierig, weil Daten aus validen Verlaufsstudien fehlen.

Aufgrund der optimierten IFN-freien antiviralen HCV-Therapie mit SOF+RBV zur Behandlung der HCV-GT 2- oder 3-Infektionen ist eine Abnahme des Anteils von Patienten mit HCV-GT 2- oder 3-Infektionen in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a,b</sup>
SOF+RBV wird zur Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2-Infektion angewendet	<p><b>Gesamtpopulation:</b> 282 (35-563)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaiv: 216 (27-431)</li> <li>• Therapieerfahren: 6 (1-13)</li> </ul>	<p><b>Gesamtpopulation:</b> 246 (31-493)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaiv: 189 (24-377)</li> <li>• Therapieerfahren: 5 (1-11)</li> </ul>
SOF+RBV wird zur Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 3-Infektion angewendet	<p><b>Gesamtpopulation:</b> 1.267 (158-2.534)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaiv: 970 (121-1.940)</li> <li>• Therapieerfahren: 23 (3-45)</li> </ul>	<p><b>Gesamtpopulation:</b> 1.108 (139-2.217)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaiv: 849 (106-1.698)</li> <li>• Therapieerfahren: 20 (2-39)</li> </ul>
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder GT 3.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

*müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

SOF+RBV ist für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion indiziert. Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf den oben genannten Prävalenz- und Inzidenzzahlen, wobei die Inzidenz in dieser Population (Tabelle 3-2) aufgrund ihrer geringen und unterhalb der Unsicherheitsschwelle liegenden Größe nicht in die weitere Berechnung einfließt. Die Zahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nur geschätzt werden.

Unter der Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (0,05-0,8%) und einer Population von 4.500.000 Jugendlichen (von 81.600.000 Gesamtbevölkerung Deutschland) [72] wird von einer Anzahl von 18.000 HCV-infizierten Jugendlichen in Deutschland ausgegangen (2.250-36.000).

Repräsentative Studien zu Diagnoseraten in der CHC liegen nicht vor; basierend auf verschiedenen Informationsquellen geht der G-BA in den bisherigen Nutzenbewertungen von einer Größenordnung von etwa 100.000 diagnostizierten Patienten aus [46, 73-79]. Für die Diagnoseraten in Deutschland finden sich Angaben mit einer Schwankungsbreite zwischen 18 und 60% [57], weitere Quellen sprechen von bis zu 57% diagnostizierten HCV-Infizierten in Deutschland [80, 81]. Im Folgenden wird von einer Diagnoserate von 46% ausgegangen, entsprechend einer diagnostizierten Population von 8.280 (1.035–16.560) jugendlichen HCV-Infizierten (Tabelle 3-5). Zwar steht zu vermuten, dass die Diagnoseraten auf Basis der primär vertikalen Transmission in der jugendlichen Population höher sein sollten, allerdings lässt sich dieses Postulat nicht belegen. Grundsätzlich ist diese Population per se theoretisch, da sie alle in Deutschland mit einer HC diagnostizierten Patienten einschließlich der Patienten umfasst, die mittlerweile geheilt sind; sie dient jedoch als Basis für die weiteren Berechnungen insbesondere auch der Zielpopulation der therapieerfahrenen Patienten. Anders als bei den Erwachsenen, die seit 2014 zunehmend individualisiert und breit mit verschiedenen DAA-Regimen mit hohen SVR-Raten behandelt und geheilt werden konnten, ist bei den Jugendlichen zudem davon auszugehen, dass aufgrund der sehr restriktiven Zulassung und Empfehlungen hinsichtlich der Indikationsstellung einer Therapie nicht nur von vornherein weniger Patienten behandelt wurden, sondern dass unter PEG-IFN+RBV auch weniger Patienten geheilt werden konnten. Bei der Ermittlung der Anzahl der jugendlichen Patienten in der Zielpopulation ist dabei grundsätzlich zu berücksichtigen, dass aufgrund der erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Diagnoserate sowohl eine deutliche Über- als auch Unterschätzung der Angaben möglich sein kann.

### **HCV-GT 2-Infektion**

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben von 3-6,5% für HCV-GT 2 wird von einem Anteil von 3,4% der Patienten ausgegangen [13-15], die eine HCV-GT 2-Infektion haben, wodurch sich die Zielpopulation auf 282 (35-563) reduziert.

**HCV-GT 3-Infektion**

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben von 13,4-15,5% für HCV-GT 3 wird von einem Anteil von 15,3% der Patienten ausgegangen [13-15], die eine HCV-GT 3-Infektion haben, wodurch sich die Zielpopulation auf 1.267 (158-2.534) reduziert.

**Behandlungsstatus (therapienaiv/therapieerfahren)**

Therapienaiv bezieht sich auf Patienten, die noch nie eine HC-Therapie erhalten haben, therapieerfahren umfasst alle Patienten mit vorheriger HC-Therapie, unabhängig von der Art der Vorbehandlung. Grundsätzlich ist bei den Annahmen zur Verteilung therapienaiv/therapieerfahren zu berücksichtigen, dass nur ein Teil der therapienaiven Patienten überhaupt von seiner Infektion weiß, so dass die Zahlen per se mit einer gewissen Unsicherheit verbunden sind. Angaben zur Verteilung therapienaiv/therapieerfahren in einer pädiatrischen Population finden sich ebenfalls in einer Studie von Bortolotti et al., in der 76,6% therapienaiv waren [82]. Da der natürliche Verlauf der Erkrankung in der Kindheit eher milde und langsam progressiv ist, wird bei Kindern aktuell eine Therapie nur empfohlen, wenn beispielsweise ein hohes Risiko für einen schwereren, progressiven Verlauf der Erkrankung besteht [34]. Vor diesem Hintergrund erscheint in der jugendlichen Population eine höhere Rate therapienaiver Patienten sinnvoll und es wird von einem Anteil von 76,6% therapienaiven und entsprechend 23,4% therapieerfahrenen Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren ausgegangen.

Bei Bortolotti et al. finden sich keine Angaben dazu, wie sich der Anteil der vorbehandelten Kinder auf die einzelnen HCV-GT verteilt. In Ermangelung spezifischer Angaben wird der Anteil von 23,4% vorbehandelter Jugendlicher auf alle HCV-GT angewendet. Im Hinblick auf die Population der vorbehandelten Patienten, bei denen die Therapie mit PEG-IFN+RBV versagt hat, wird für den HCV-GT 2 von einer Versagerquote von 9,5% und für den HCV-GT 3 von 7,6% ausgegangen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: SVR und Therapieversagen unter PEG-IFN+RBV im Hinblick auf die HCV-GT 1-4

Datenquelle	SVR (Therapieversager)	Datenbasis/Population
Wirth et al. 2005 [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 47,8% (52,2%)</li> <li>• HCV-GT 2/3: 100% (0%)</li> <li>• HCV-GT 4: 50% (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 bis 17-jährige Patienten (n=62)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: keine Angaben</li> </ul>
Jara et al. 2008 [83]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1/4: 46% (54%)</li> <li>• HCV-GT 3: 100% (0%)</li> <li>• HCV-GT 4: 0% (100%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 bis 16-jährige Patienten (=30)</li> <li>• Einschluss der Patienten: 2002 bis 2003</li> </ul>
Wirth et al. 2010 [84]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 53% (47%)</li> <li>• HCV-GT 2/3: 93% (7%)</li> <li>• HCV-GT 4: 80% (20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 bis 17-jährige Patienten (=107), davon 40 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2005 bis 2007</li> </ul>
Schwarz et al. 2011 [85]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1: 47% (53%)</li> <li>• HCV-GT 2/3: 80% (20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bis 18-jährige Patienten (n=55)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2004 bis 2010</li> </ul>
Sokal et al. 2010 [86]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCV-GT 1/4/5: 57% (43%)</li> <li>• HCV-GT 2/3: 89% (11%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 bis 17-jährige Patienten (n=65)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2003 bis 2005</li> </ul>
GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; n: Anzahl der Patienten; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen		

Somit ergibt sich für die Population der therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 2-Infektion eine Anzahl von 216 (27-431) und für die therapieerfahrenen eine Anzahl von 6 (1-13) Patienten mit Therapieversagen in der Zielpopulation.

Für die Population der therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 3-Infektion ergibt sich eine Anzahl von 970 (121-1.940) und für die therapieerfahrenen eine Anzahl von 23 (3-45) Patienten mit Therapieversagen in der Zielpopulation.

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand März 2017) gesetzlich krankenversichert waren [87], und eine Bevölkerungszahl von 81.600.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2016 zugrunde [72], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-5: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-GT 2-infizierten Jugendlichen

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> (Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 8.280 [Bereich von 1.035 –16.560] Patienten) <sup>a</sup>	
Anzahl der jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion	18.000 (2.250-36.000)
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion (3,4%)	Gesamt 282 (35-563)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-naiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion (76,6%)</li> </ul>	216 (27-431)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-erfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion (23,4%), davon Patienten mit Therapieversagen (GT 2: 9,5%)</li> </ul>	6 (1-13)
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion, die in der GKV versichert sind (87,5%)	Gesamt 246 (31-493)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-naiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion, die in der GKV versichert sind</li> </ul>	189 (24-377)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-erfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion, die in der GKV versichert sind</li> </ul>	5 (1-11)
a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus	

Tabelle 3-6: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-GT 3-infizierten Jugendlichen

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b> (Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% [Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt] und einer diagnostizierten Population von 8.280 [Bereich von 1.035 –16.560] Patienten) <sup>a</sup>	
Anzahl der jugendlichen Patienten mit einer HCV-Infektion	18.000 (2.250-36.000)
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion (15,3%)	Gesamt 1.267 (158-2.534)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-naiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion (76,6%)</li> <li>• Anteil der therapie-erfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion (23,4%), davon Patienten mit Therapieversagen (GT 3: 7,6%)</li> </ul>	<p>970 (121-1.940)</p> <p>23 (3-45)</p>
Anzahl der jugendlichen, diagnostizierten Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion, die in der GKV versichert sind (87,5%)	Gesamt 1.108 (139-2.217)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der therapie-naiven jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion, die in der GKV versichert sind</li> <li>• Anteil der therapie-erfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion, die in der GKV versichert sind</li> </ul>	<p>849 (106-1.698)</p> <p>20 (2-39)</p>
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus</p>	

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a,b</sup>
SOF (bewertet in Kombination mit RBV)	Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 2-Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive Patienten mit CHC-GT 2</li> <li>• Therapieerfahrene Patienten mit CHC-GT 2</li> </ul> Jugendliche Patienten mit chronischer HCV-GT 3-Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive Patienten mit CHC-GT 3</li> <li>• Therapieerfahrene Patienten mit CHC-GT 3</li> </ul>	erheblich	246 (31-493) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive: 189 (24-377)</li> <li>• Therapieerfahrene: 5 (1-11)</li> </ul> 1.108 (139-2.217) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive: 849 (106-1.698)</li> <li>• Therapieerfahrene: 20 (2-39)</li> </ul>
a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. b: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder 3. CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in den GKV-Zielpopulationen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen begründet sich wie folgt:

Auf Basis der angenommenen Prävalenzrate von 0,4% (Bereich von 0,05-0,8%, wie unter 3.2.3 ausgeführt) der HCV-Infektion in Deutschland wurde jeweils, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 246 (31-493) jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion sowie von ca. 1.108 (139-2.217) jugendliche Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion ermittelt, die in der GKV versichert sind. Diese Patienten können gemäß Zulassung eine Therapie mit SOF in Kombination mit RBV beginnen. Da der G-BA für die jugendliche Population verschiedene zVT in Abhängigkeit vom Behandlungsstatus vergeben hat, wird für die getrennte Betrachtung der therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten ein Verhältnis von 76,6% zu 23,4% zugrunde gelegt.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien, ausgewählter Literatur sowie den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH. Die Daten zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HCV-Infektion in Deutschland. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.
- [2] Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. American family physician. 2015 Jun 15;91(12):835-42.
- [3] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology – a clinical textbook. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2017.

- [4] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):318-27.
- [5] World Health Organisation. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. Updated Version April 2016.
- [6] AASLD-IDS. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2017.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of hepatology*. 2017 Jan;66(1):153-94.
- [8] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [9] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):77-87.
- [10] Pawlowska M, Domagalski K, Pniewska A, Smok B, Halota W, Tretyn A. What's new in hepatitis C virus infections in children? *World journal of gastroenterology*. 2015 Oct 14;21(38):10783-9.
- [11] Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016 Aug;54(8):740-7.
- [12] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronischen Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10,326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2008 Jan;46(1):34-44.
- [13] Ross RS, Viazov S, Renzing-Köhler K, Roggendorf M. Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *Journal of medical virology*. 2000 Feb;60(2):122-5.
- [14] Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *Journal of clinical microbiology*. 2002 May;40(5):1866-8.
- [15] 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*. 2005 May;41(5):1013-8.
- [16] Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
- [17] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [18] Wenz B, Nielsen S, Gassowski M, Santos-Hovener C, Cai W, Ross RS, et al. High variability of HIV and HCV seroprevalence and risk behaviours among people who inject drugs: results from a cross-sectional study using respondent-driven sampling in eight German cities (2011-14). *BMC public health*. 2016 Sep 05;16:927.
- [19] Kouyos RD, Rauch A, Boni J, Yerly S, Shah C, Aubert V, et al. Clustering of HCV coinfections on HIV phylogeny indicates domestic and sexual transmission of HCV. *International journal of epidemiology*. 2014 Jun;43(3):887-96.
- [20] Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases* :

- an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014 Sep 15;59(6):765-73.
- [21] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2016 Jun;19(2):83-95.
- [22] Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 2016 Jan 28;22(4):1382-92.
- [23] Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, Mieli-Vergani G, Dhawan A, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011 Feb;52(2):233-7.
- [24] Vescovo T, Refolo G, Vitagliano G, Fimia GM, Piacentini M. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016 Oct;22(10):853-61.
- [25] Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World journal of gastroenterology*. 2012 Jan 14;18(2):99-104.
- [26] Sacchi P, Cima S, Zuccaro V, Columpsi P, Sarda C, Mariani M, et al. Understanding the Mechanisms of Fibrogenesis in HIV/HCV-Coinfected Patients: Implications for Clinical Practice. *AIDS reviews*. 2015 Jul-Sep;17(3):159-70.
- [27] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.
- [28] Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World journal of gastroenterology*. 2015 Feb 28;21(8):2269-80.
- [29] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savy L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016 Feb;3(1):3-14.
- [30] Lee J, Conniff J, Kraus C, Schragger S. A Brief Clinical Update on Hepatitis C – The Essentials. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2015 Dec;114(6):263-9; quiz 70.
- [31] Perri GA, Khosravani H. Complications of end-stage liver disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016 Jan;62(1):44-50.
- [32] Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *The Journal of infectious diseases*. 2012 Aug 15;206(4):469-77.
- [33] Tang L, Marcell L, Kottlilil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:29.
- [34] Granot E, Sokal EM. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2015 Nov;17(11):707-11.
- [35] Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PloS one*. 2010 Jul 13;5(7):e11542.
- [36] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr;39(4):1147-71.
- [37] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994 Jun;19(6):1513-20.

- [38] Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995 Dec;19(12):1409-17.
- [39] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of hepatology*. 1995 Jun;22(6):696-9.
- [40] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.
- [41] 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. 2016.
- [42] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2017.
- [43] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [44] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [45] Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *Journal of hepatology*. 2016 Oct;65(1 Suppl):S2-S21.
- [46] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir. 2014.
- [47] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [48] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [49] Gerner P, Wirth S, Wintermeyer P, Walz A, Jenke A. Prevalence of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital. *The Journal of infection*. 2006 Apr;52(4):305-8.
- [50] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:707-15.
- [51] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Georg Thieme Verlag Stuttgart/Gesundheitswesen. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [52] 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012 Jun;54(6):838-55.
- [53] Robert Koch-Institut. GBE-Themenheft Hepatitis C. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, gemeinsam getragen von RKI und Destatis. 2016.
- [54] Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K, Frick E, Holstege A, Schölmerich J, et al. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999 Nov;11(11):1215-20.

- [55] Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:53.
- [56] Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
- [57] Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *Journal of viral hepatitis*. 2014 May;21 Suppl 1:5-33.
- [58] Vermehren J, Schlosser B, Domke D, Elanjimattom S, Müller C, Hintereder G, et al. High prevalence of anti-HCV antibodies in two metropolitan emergency departments in Germany: a prospective screening analysis of 28,809 patients. *PloS one*. 2012;7(7):e41206.
- [59] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [60] Lee A, Rajanayagam J, Abdel-Hady M. Chronic Hepatitis C Infection in Children: Current Treatment and New Therapies. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015 Mar;3(1):36-41.
- [61] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2016 bei Jugendlichen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 3. Juli 2017).
- [62] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Inzidenz 2015/2016 nach Geschlecht bei Jugendlichen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 3. Juli 2017).
- [63] European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: ECDC 2010.
- [64] Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of hepatology*. 2008 Jan;48(1):148-62.
- [65] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 21. März 2016 – 105/16: Nettozuwanderung von Ausländerinnen und Ausländern im Jahr 2015 bei 1,1 Millionen. 2016.
- [66] Jablonka A, Solbach P, Nothdorft S, Hampel A, Schmidt RE, Behrens GM. Niedrige Seropravalenz von Syphilis und HIV bei Flüchtlingen in Deutschland im Jahr 2015. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2016 Jul;141(14):e128-32.
- [67] Greenaway C, Ma AT, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. Correction: The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12):e0144567.
- [68] Greenaway C, Thu Ma A, Kloda LA, Klein M, Cnossen S, Schwarzer G, et al. The Seroprevalence of Hepatitis C Antibodies in Immigrants and Refugees from Intermediate and High Endemic Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(11):e0141715.
- [69] Robert Koch-Institut. Hepatitis C: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Infektionsschutzgesetz und Meldewesen. Stand: März 2015. URL: [http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ\\_Liste\\_HCV.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html) (aufgerufen am: 7. August 2017).

- [70] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [71] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2004-2016 bei Erwachsenen. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 7. August 2017).
- [72] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2016 für Deutschland. 2015. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2> (aufgerufen am: 8. August 2017).
- [73] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dasabuvir. 2015.
- [74] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simeprevir. 2014.
- [75] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015.
- [76] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017.
- [77] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daclatasvir. 2015.
- [78] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015.
- [79] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir. 2017.
- [80] Zimmermann R, Kollan C, Ingiliz P, Mauss S, Schmidt D, Bremer V. Real-world treatment for chronic hepatitis C infection in Germany: Analyses from drug prescription data, 2010-2015. *Journal of hepatology*. 2017 Feb 09.
- [81] European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017 May;2(5):325-36.
- [82] Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1900-7.

- [83] 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008 Feb;27(2):142-8.
- [84] 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. *Journal of hepatology*. 2010 Apr;52(4):501-7.
- [85] Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):450-8 e1.
- [86] 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. *Journal of hepatology*. 2010 Jun;52(6):827-31.
- [87] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF17 Bund. Stand: März 2017.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>a</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	SOF: 84 d oder 168 d RBV: 84 d oder 168 d
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
<b>zVT</b>				
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2a+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG-IFN-2a: 24 d RBV: 168 d
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	1 x wöchentlich 2 x täglich PEG-IFN-2b+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	PEG-IFN-2b: 24 d RBV: 168 d
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	patientenindividuell		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; d:Tage; GT: Genotyp; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle in Tabelle 3-8 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet [1-4].

Wenn nicht anders angegeben, folgt die Dosierung von PEG-IFN-(2a/b) für die folgenden genannten Regime einem Schema mit Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF). Zur Berechnung der KOF wird die in der Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup> angeführte Mosteller-Formel verwendet [2]:

$$\text{KOF in (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Gewicht [kg]}) / 3.600}$$

Diese Formel speist sich aus den Informationen zur Körpergröße und zum Körpergewicht des jugendlichen Patienten. Zur Bestimmung der durchschnittlichen Körpergröße und des Körpergewichts eines 12-jährigen Patienten wurden die Ergebnisse eines Kinder- und Jugendgesundheits surveys des Bundesgesundheitsblatts herangezogen [5]. Unter Verwendung der durchschnittlichen Körpergröße und des durchschnittlichen Körpergewichts von 12-beziehungsweise 17-Jährigen ergibt sich eine mittlere KOF dieser Altersgruppen von 1,46 m<sup>2</sup> für 12-Jährige und von 1,78 m<sup>2</sup> für 17-Jährige (siehe Tabelle 3-9).

Wenn nicht anders angegeben folgt die Dosierung von RBV für die folgenden genannten Regime einem gewichtsabhängigen Schema, wobei das durchschnittliche Körpergewicht von 12-Jährigen sowie von 17-Jährigen (siehe Tabelle 3-9) ebenfalls dem Jugendgesundheits surveys entnommen wurden [5].

Tabelle 3-9: Mittelwerte von Körpergröße und –gewicht nach Alter und Geschlecht

	12-Jährige		17-Jährige	
	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen
<b>Durchschnittliches Körpergewicht (kg)</b>	50,3	47,3	61,8	71,6
<b>Gesamtdurchschnitt Körpergewicht (kg)</b>	<b>48,8</b>		<b>66,7</b>	
<b>Durchschnittliche Körpergröße (cm)</b>	157,3	155,1	165,2	178,2
<b>Gesamtdurchschnitt Körpergröße (cm)</b>	<b>156,2</b>		<b>171,7</b>	
<b>Gesamtkörperoberfläche (KOF)<sup>a</sup> (m<sup>2</sup>)</b>	<b>1,46<sup>b</sup></b>		<b>1,78<sup>b</sup></b>	
a: Berechnung unter Verwendung der Mosteller-Formel [2]				
b: Gerundeter Wert				

### Angaben zum Behandlungsmodus von SOF+RBV

Die Dauer der Behandlung mit SOF+RBV beträgt bei therapie-naiven sowie therapie-erfahrenen Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit einer HCV-GT 2-Infektion gemäß Fachinformation 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Es kann erwogen werden, die Dauer der Therapie mit SOF+RBV möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, Interleukin (IL)-28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren. Bei einer HCV-GT 3-Infektion erfolgt die Behandlung mit SOF+RBV über eine Zeitspanne von 24 Wochen. Die Therapie erfolgt jeweils durch täglich einmalige Gabe von SOF sowie zweimalige Gabe von RBV [1].

### Angaben zum Behandlungsmodus von PEG-IFN-2a+RBV

Für die Behandlung von therapie-naiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion mit PEG-IFN-2a+RBV wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen. Laut

den Fachinformationen von Pegasys<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> wird PEG-IFN-2a einmal wöchentlich und RBV zweimal täglich verabreicht. Pegasys<sup>®</sup> soll nicht bei Kindern mit einer KOF von unter 0,71 m<sup>2</sup> angewendet werden [2, 3].

#### **Angaben zum Behandlungsmodus von PEG-IFN-2b+RBV**

Für die Behandlung von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion mit PEG-IFN-2b+RBV wird eine Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen [4]. Laut den Fachinformationen von PegIntron<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> wird PEG-IFN-2b einmal wöchentlich und RBV zweimal täglich verabreicht [3, 4].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM, zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>			
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>a</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	1 x täglich 2 x täglich 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	1 x täglich 2 x täglich 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
<b>zVT</b>			
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	1 x wöchentlich 2 x täglich 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	1 x wöchentlich 2 x täglich 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	patientenindividuell	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; d:Tage; GT: Genotyp; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zbAM, zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>zbAM</b>				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>a</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	SOF: 84 oder 168 d RBV: 84 oder 168 d	SOF:400 mg/Tag RBV: 600-1.000 mg/Tag	SOF: 84 oder 168 Tbl./84 oder 168 DDD RBV: 252 Tbl. oder 840 Tbl./84 oder 68 DDD <sup>b</sup> =50.400 mg–168.000 mg
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF:400 mg/Tag RBV: 600-1.000 mg/Tag	SOF: 168 Tbl./168 DDD RBV: 504 Tbl.–840 Tbl. 168 DDD <sup>b</sup> =100.800 mg–168.000 mg
<b>zVT</b>				
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	PEG-IFN-2a: 24 d RBV: 168 d	PEG-IFN-2a: 135 µg-180 µg/Woche RBV: 800-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2a: 24 FS 168 DDD <sup>b</sup> =3.240 µg-4.320 µg RBV: 672 Tbl.-840 Tbl. 168 DDD <sup>b</sup> =134.400 mg-168.000 mg
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	PEG-IFN-2b: 24 d RBV: 168 d	PEG-IFN-2b: 80 µg-120 µg/Woche RBV: 600-1.000 mg/Tag	PEG-IFN-2b: 24 FP 168 DDD <sup>b</sup> =1.920 µg-2.880 µg RBV: 504 Tbl.-840 Tbl. 168 DDD <sup>b</sup> =100.800 mg-168.000 mg
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	keine antivirale Therapie		
<p>a: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>b: Da sich die amtliche ATC/DDD-Klassifikation nur auf erwachsene Patienten bezieht, wird bei abweichender Dosierung für Jugendliche zur Ermittlung der DDD die entsprechende empfohlene Dosierung der Fachinformation dargestellt.</p> <p>ATC/DDD-Klassifikation: Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit definierten Tagesdosen; BSC: Best Supportive Care; d:Tage; DDD: Defined Daily Dose; FP: Fertipgen; FS: Fertigspritze; GT: Genotyp; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und den von der jährlichen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr eingeschätzt [1-4]. Die Festlegung der DDD für die betrachteten Arzneimittel wird der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit definierten Tagesdosen (ATC/DDD-Klassifikation) entnommen [6]. Die amtliche ATC/DDD-Klassifikation bezieht sich normalerweise nur auf erwachsene Patienten, mit der Ausnahme von Zubereitungen die ausschließlich für Kinder bestimmt sind, in diesem Fall gibt es eine eigene DDD für Kinder [5]. Hier geht die Dosierungsempfehlung für Kinder von einem mittleren Körpergewicht von 25 kg aus, was einem Alter von 7 bis 8 Jahren entspricht. Deshalb werden zur Ermittlung der DDD für die Population der jugendlichen Patienten die empfohlenen Dosierungen der jeweiligen Fachinformationen hinzugezogen [5, 6].

#### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF**

Gemäß der Fachinformation wird SOF einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg (1 Tablette à 400 mg) verabreicht [1]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in DDD (DDD-Festlegung für eine Gabe SOF) berechnet sich unter Berücksichtigung der Therapiedauer und der Patientenpopulation.

#### ***12 oder 24 Wochen***

Bei einer 12 oder 24-wöchigen Therapie von therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion wird der Jahresdurchschnittsverbrauch wie folgt berechnet:

1 Tablette pro Behandlungstag\*84 oder 168 Behandlungstage im Jahr/1 SOF = 84 oder 168 DDD

Dies entspricht 84 oder 168 Tabletten für eine 12- oder 24-wöchige Therapie.

#### ***24 Wochen***

Bei einer 24-wöchigen Therapie von therapienaiven und therapieerfahrenen jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion wird der Jahresdurchschnittsverbrauch wie folgt berechnet:

1 Tablette pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr/1 SOF = 168 DDD

Dies entspricht 168 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von PEG-IFN-2a**

Entsprechend der Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup> wird PEG-IFN-2a abhängig von der KOF in einer wöchentlichen Gesamtdosis in einer Fertigspritze verabreicht [2]. Da zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD keine Daten zu der hier dargestellten Population zur Verfügung stehen, wird zur Ermittlung der DDD für die Population der jugendlichen Patienten die empfohlene Dosierung der Fachinformation hinzugezogen [4].

Die Dosis wird bei jugendlichen Patienten mit Hilfe der KOF bestimmt. Zur Berechnung der KOF wird die mit der Mosteller-Formel berechnete durchschnittliche KOF eines/einer 12-Jährigen von  $1,46 \text{ m}^2$  verwendet. Laut Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup> wird bei einer KOF zwischen  $1,09 \text{ m}^2$  bis  $1,51 \text{ m}^2$  eine wöchentliche Dosis von  $135 \mu\text{g}$  PEG-IFN-2a empfohlen. Somit wird unter Berücksichtigung der Therapiedauer und der relevanten Patientenpopulation von einer Dosierung von  $135 \mu\text{g}$  pro Woche ausgegangen. Zur Berechnung der KOF von 17-Jährigen wird ebenfalls die durch die Mosteller-Formel berechnete durchschnittliche KOF von  $1,78 \text{ m}^2$  verwendet. Laut Fachinformation von Pegasys wird oberhalb einer KOF von  $1,51 \text{ m}^2$  die Dosis auf  $180 \mu\text{g}$  pro Woche erhöht.

Die Bestimmung des unteren Jahresdurchschnittsverbrauchs ergibt sich für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wie folgt:

$135 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 3.240 \mu\text{g}$

Dies entspricht 24 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à  $135 \mu\text{g}$ ) für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wird daher wie folgt berechnet:

$180 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 4.320 \mu\text{g}$

Dies entspricht 24 Fertigspritzen (1 Fertigspritze à  $180 \mu\text{g}$ ) für eine 24-wöchige Therapie.

**Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von PEG-IFN-2b**

Die Dosis von PEG-IFN-2b wird bei jugendlichen Patienten ebenfalls unter Verwendung der KOF bestimmt. Die empfohlene Dosierung liegt infolgedessen bei einer KOF von  $1,46 \text{ m}^2$  (12-Jährige; gerundete Darstellung) laut Fachinformation PegIntron<sup>®</sup> ( $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$  pro Woche) bei  $87,31 \mu\text{g}$  und bei einer KOF von  $1,78 \text{ m}^2$  (17-Jährige; gerundete Darstellung) bei  $107,02 \mu\text{g}$  (gerundete Darstellung). Um auch jugendliche Patienten, die etwas unter oder über den Durchschnittswerten liegen, zu erfassen, wird von einer Dosierungsspanne von  $80 \mu\text{g}$  bis  $120 \mu\text{g}$  ausgegangen. Entsprechend der Fachinformation von PegIntron<sup>®</sup> wird PEG-IFN-2b einmal wöchentlich (1 Fertigen à  $80 \mu\text{g}$  oder  $120 \mu\text{g}$ ) in einer wöchentlichen Gesamtdosis von  $80 \mu\text{g}$  beziehungsweise  $120 \mu\text{g}$  in einem Fertigen verabreicht [4]. Auch in diesem Fall wird zur Berechnung der DDD die Fachinformation zugezogen.

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion beträgt demnach:

$80 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.920 \mu\text{g}$

Dies entspricht 24 Fertigpens (je 1 Fertigpen à  $80 \mu\text{g}$ ) für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch wird für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven, jugendlichen Patienten mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wie folgt berechnet:

$120 \mu\text{g pro Woche} * 24 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 2.880 \mu\text{g}$

Dies entspricht 24 Fertigpens (je 1 Fertigpen à  $120 \mu\text{g}$ ) für eine 24-wöchige Therapie.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribavirin**

#### ***SOF+RBV***

Für die Kombinationstherapie mit SOF wird RBV laut den Fachinformationen von Sovaldi<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht berechnet. Somit wird mit Hilfe des berechneten durchschnittlichen Körpergewichts eines/einer 12-Jährigen ( $48,8 \text{ kg}$ ) sowie eines/einer 17-Jährigen ( $66,7 \text{ kg}$ ) und der Fachinformation von Copegus<sup>®</sup> ( $200 \text{ mg pro Tablette}$ ) eine Dosierungsspanne von  $600 \text{ mg}$  bis  $1.000 \text{ mg pro Tag}$ , verteilt auf zwei Gaben mit den Mahlzeiten (morgens und abends), bestimmt [1, 4]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulation und der empfohlenen Therapiedauer unter Verwendung der Fachinformation [4].

#### *12 oder 24 Wochen*

Somit ergibt sich der untere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 12-wöchige Therapie von therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit einer HCV-GT 2-Infektion wie folgt:

$600 \text{ mg pro Behandlungstag} * 84 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 50.400 \text{ mg}$

Dies entspricht 252 Tabletten für eine 12-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit einer HCV-GT 2-Infektion wird wie folgt berechnet:

$1.000 \text{ mg pro Behandlungstag} * 168 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 168.000 \text{ mg}$

Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

### 24 Wochen

Der untere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapie-naiven und therapie-erfahrenen Jugendlichen mit einer HCV-GT 3-Infektion ergibt sich daher wie folgt:

600 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 100.800 mg

Dies entspricht 504 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapie-naiven und therapie-erfahrenen Jugendlichen mit einer HCV-GT 3-Infektion wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 168.000 mg

Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

### **PEG-IFN-2a+RBV**

Für eine Kombinationstherapie mit Pegasys<sup>®</sup> wird laut Fachinformation als RBV-Präparat Copegus<sup>®</sup> empfohlen [2, 3]. Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 12-Jährigen (48,8 kg) kann aus der Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup> entnommen werden, dass die Dosierung von RBV bei minimal 800 mg am Tag liegt. Da das durchschnittliche Körpergewicht von 17-jährigen Jugendlichen bei 66,7 kg liegt, wird als obere Grenze eine Dosis von 1.000 mg pro Tag angenommen. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenpopulation und der empfohlenen Therapiedauer unter Verwendung der Fachinformation [3].

Somit ergibt sich der untere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapie-naiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wie folgt:

800 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 134.400 mg

Dies entspricht 672 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapie-naiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 168.000 mg

Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

### **PEG-IFN-2b+RBV**

Aus der Fachinformation von PegIntron<sup>®</sup> geht hervor, dass die Fachinformation von RBV zu beachten ist, wenn PegIntron<sup>®</sup> in Kombination mit RBV gegeben werden soll. Da für die Kombinationstherapie von RBV mit PEG-IFN-2b keine Empfehlung zur Verwendung eines bestimmten RBV-Präparats ausgesprochen wird, wird ebenfalls Copegus<sup>®</sup> verwendet. Laut

Fachinformation von PegIntron<sup>®</sup> und Copegus<sup>®</sup> wird RBV in gewichtsabhängiger Dosis verabreicht [3, 4]. Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewichts eines/einer 12-Jährigen (48,8 kg) sowie eines/einer 17-Jährigen (66,7 kg) und der Fachinformation von Copegus<sup>®</sup> wird somit eine Dosierungsspanne von 600 mg bis 1.000 mg pro Tag bestimmt [4]. Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient in DDD wird in diesem Fall ebenfalls der Fachinformation entnommen.

Somit ergibt sich der untere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wie folgt:

600 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 100.800 mg

Dies entspricht 504 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

Der obere Jahresdurchschnittsverbrauch für eine 24-wöchige Therapie von therapienaiven Jugendlichen mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion wird wie folgt berechnet:

1.000 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 168.000 mg

Dies entspricht 840 Tabletten für eine 24-wöchige Therapie.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Kosten des zbAM und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
SOF (Sovaldi <sup>®</sup> 400 mg, 28 Filmtabletten)	16.808,56 €	15.850,12 € (956,67 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
PEG-IFN-2a (Pegasys <sup>®</sup> 135 µg, 12 Fertigspritzen)	2.898,98 €	2.632,25 € (264,96 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
PEG-IFN-2a (Pegasys <sup>®</sup> 180 µg, 12 Fertigspritzen)	3.362,30 €	3.052,37 € (308,16 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
PEG-IFN-2b (PegIntron <sup>®</sup> 80 µg, 12 Fertigspritzen)	2.052,13 €	1.936,44 € (113,92 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
PEG-IFN-2b (PegIntron <sup>®</sup> 120 µg, 12 Fertigspritzen)	3.481,20 €	3.283,89 € (195,54 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
RBV (Copegus <sup>®</sup> 200 mg, 168 Filmtabletten)	1.004,21 €	822,27 € (180,17 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
RBV (Copegus <sup>®</sup> 200 mg, 112 Filmtabletten)	673,14 €	551,26 € (120,11 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
BSC/keine antivirale Therapie	patientenindividuell	
Stand: Lauer-Taxe 1. August 2017		
a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V		
b: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers		
c: Rabatt nach § 130 SGB V		
AMG: Arzneimittelgesetz; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-12 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten werden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V
- Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers (zusammengesetzt aus dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V, dem Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V und dem Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V)

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-11) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

### **Angaben zu den Kosten von SOF**

Der Apothekenabgabepreis von Sovaldi<sup>®</sup> (SOF, 400 mg pro Tablette) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten pro Packung beträgt 16.808,56 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt.]) [1]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 956,67 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 15.850,12 €.

Basierend auf dem Packungspreis von Sovaldi<sup>®</sup> wurden die Kosten pro Tablette mit 566,08 € (gerundeter Wert) = 15.850,12 € pro Packung/28 Tabletten ermittelt.

### **Angaben zu den Kosten von PEG-IFN-2a**

Der Apothekenabgabepreis von Pegasys<sup>®</sup> (PEG-IFN-2a, 135 µg pro Fertigspritze und PEG-IFN-2a, 180 µg pro Fertigspritze) wurde jeweils aus der Lauer-Taxe (Preisstand 1. August 2017, Online-Version) entnommen. Für das Präparat mit 135 µg pro Fertigspritze beträgt der Apothekenabgabepreis 2.898,98 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 12 Fertigspritzen [7]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 264,96 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 2.632,25 €. Für das Präparat mit 180 µg pro Fertigspritze beträgt der Apothekenabgabepreis 3.362,30 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 12 Fertigspritzen [7]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 308,16 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 3.052,37 €.

Für die Berechnung der Therapieschemata, die eine Gabe von PEG-IFN-2a über 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 135 µg und mit einer oberen Dosierung von 180 µg (24 Fertigspritzen mit der entsprechenden Dosierung) einschließen, wird eine Zusammenstellung von 24 Fertigspritzen à 135 µg beziehungsweise à 180 µg angenommen.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys<sup>®</sup> (PEG-IFN-2a, 135 µg pro Fertigspritze) werden die Kosten pro Fertigspritze mit 219,35 € (gerundeter Wert) = 2.632,25 € pro Packung/12 Fertigspritzen ermittelt.

Basierend auf dem Packungspreis von Pegasys<sup>®</sup> (PEG-IFN-2a, 180 µg pro Fertigspritze) werden die Kosten pro Fertigspritze mit 254,36 € (gerundeter Wert) = 3.052,37 € pro Packung/12 Fertigspritzen ermittelt.

### **Angaben zu den Kosten von PEG-IFN-2b**

Der Apothekenabgabepreis von PegIntron<sup>®</sup> (PEG-IFN-2b, 80 µg pro Fertigpen und PEG-IFN-2b, 120 µg pro Fertigpen) wurde jeweils als preisgünstiges Präparat aus der Lauer-Taxe (Preisstand 1. August 2017, Online-Version) entnommen. Für das Präparat mit 80 µg pro Fertigpen beträgt der Apothekenabgabepreis 2.052,13 € (inkl. 19% MwSt.) bei einer

Packungsgröße von 12 Fertigpens [7]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; Apothekenrabatt) ergeben sich folgende Arzneimittelpreise aus GKV-Perspektive: Für eine Packungsgröße von 12 Fertigpens: 1.936,44 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 113,92 €; Apothekenrabatt: 1,77 €). Für das Präparat mit 120 µg pro Fertigpen beträgt der Arzneimittelpreis 3.481,20 € für eine Packungsgröße von 12 Fertigpens [7]. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers; Apothekenrabatt) ergibt sich der folgende Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive: Für eine Packung von 12 Fertigpens: 3.283,89 € (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 195,54 €; Apothekenrabatt: 1,77 €).

Für die Berechnung der Therapieschemata, die die Gabe von PEG-IFN-2b über 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 80 µg und einer oberen Dosierung von 120 µg (24 Fertigpens à 80 µg beziehungsweise à 120 µg) vorsieht, wird jeweils eine Zusammenstellung von 24 Fertigpens aus 2 Packungen à 12 Fertigpens angenommen.

Basierend auf den Packungspreis von PegIntron® (PEG-IFN-2b, 80 µg pro Fertigpen) werden die Kosten pro Fertigpen mit 161,37 € (gerundeter Wert) = 1.936,44 €/12 Fertigpens ermittelt.

Basierend auf dem Packungspreis von PegIntron® (PEG-IFN-2b, 120 µg pro Fertigpen) werden die Kosten pro Fertigpen mit 273,66 € (gerundeter Wert) = 3.283,89 €/12 Fertigpens ermittelt.

### **Angaben zu den Kosten von RBV**

Die Apothekenabgabepreise der benötigten Packungsgrößen von Copegus® (RBV, 200 mg pro Tablette) als Kombinationstherapie sowohl mit SOF als auch mit PEG-IFN werden der Lauer-Taxe (Preisstand 1. August 2017) entnommen [7]. Für die Packungsgröße von 168 Tabletten beträgt der Apothekenabgabepreis 1.004,21 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 180,17 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich somit ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 822,27 €. Basierend auf dem Packungspreis von Copegus® werden die Kosten pro Tablette mit 4,89 € (gerundeter Wert) = 822,27 € pro Packung/168 Tabletten ermittelt.

Der Apothekenabgabepreis für die Packungsgröße von 112 Tabletten beträgt hingegen 673,14 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichttrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 120,11 €; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich hier ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 551,26 €. Basierend auf dem Packungspreis von Copegus® werden die Kosten pro Tablette mit 4,92 € (gerundeter Wert) = 551,26 € pro Packung/112 Tabletten ermittelt.

***SOF+RBV****12 oder 24 Wochen*

Die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit SOF über einen Zeitraum von 12 oder 24 Wochen basieren auf einer unteren Dosierung von 252 Tabletten (à 200 mg RBV) über 12 Wochen und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) über 24 Wochen. Für die untere Dosierung von 252 Tabletten RBV wird eine Kombination aus einer Packung à 168 Tabletten sowie einer Packung à 112 Tabletten verwendet, da sich daraus der günstigste Gesamtpreis ergibt. Für die obere Dosierung von 840 Tabletten RBV wird die Packungsgröße à 168 Tabletten (5 Packungen) verwendet.

*24 Wochen*

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit SOF über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 504 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird jeweils die Packungsgröße à 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der jeweils günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird die untere Dosierung von 504 Tabletten aus 3 Packungen à 168 Tabletten, die obere Dosierung von 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten zusammengestellt.

***PEG-IFN-2a+RBV***

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit PEG-IFN-2a über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 672 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird die Packungsgröße (à 168 Tabletten) verwendet, da sich daraus der günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 672 Tabletten aus vier Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

***PEG-IFN-2b+RBV***

Für die Berechnungen der Therapieschemata von RBV in der Kombinationstherapie mit PEG-IFN-2b über einen Zeitraum von 24 Wochen mit einer unteren Dosierung von 504 Tabletten (à 200 mg RBV) und einer oberen Dosierung von 840 Tabletten (à 200 mg RBV) wird durchgängig die Packungsgröße à 168 Tabletten verwendet, da sich daraus der jeweils günstigste Gesamtpreis ergibt. Somit wird für die untere Dosierung eine Zusammenstellung von 504 Tabletten aus 3 Packungen à 168 Tabletten und für die obere Dosierung 840 Tabletten aus 5 Packungen à 168 Tabletten angenommen.

**Berechnung der Jahresarzneimittelkosten**

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittskosten des zbAM und der zVT

Therapie (Packungsgröße)	Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabletten/Fertigspritzen (≙ Packungen)	Jahresarzneimittelkosten <sup>a</sup>
<b>zbAM</b>		
<b>SOF+RBV 12 oder 24 Wochen<sup>b,c</sup></b>		<b>48.923,89 € - 99.212,07 €</b>
SOF (28 Tbl.)	84 Tbl. (3) oder 168 Tbl. (6)	47.550,36 € - 95.100,72 €
RBV (112 Tbl./168 Tbl.)	252 Tbl. (1/1) oder 840 Tbl. (0/5)	1.373,53 € - 4.111,35 €
<b>SOF+RBV 24 Wochen</b>		<b>97.567,53 € - 99.212,07 €</b>
SOF (28 Tbl.)	168 Tbl. (6)	95.100,72 €
RBV (168 Tbl.)	504 Tbl. (3) - 840 Tbl. (5)	2.466,81 € - 4.111,35 €
<b>zVT</b>		
<b>PEG-IFN-2a+RBV 24 Wochen<sup>c</sup></b>		<b>8.553,58 € - 10.216,09 €</b>
PEG-IFN-2a (135 µg) (12 FS)	24 FS (2)	5.264,50 €
PEG-IFN-2a (180 µg) (12 FS)	24 FS (2)	6.104,74 €
RBV (168 Tbl.)	672 Tbl. (4) - 840 Tbl. (5)	3.289,08 € - 4.111,35 €
<b>PEG-IFN-2b+RBV 24 Wochen<sup>c</sup></b>		<b>6.339,69 € - 10.679,13 €</b>
PEG-IFN-2b (80 µg) (12 FP)	24 FP (2)	3.872,88 €
PEG-IFN-2b (120 µg) (12 FP)	24 FP (2)	6.567,78 €
RBV (168 Tbl.)	504 Tbl. (3) - 840 Tbl. (5)	2.466,81 € - 4.111,35 €
<b>BSC/Keine antivirale Therapie</b>	patientenindividuell	
<p>a: Die Berechnung der Jahresarzneimittelkosten erfolgt anhand der Anzahl der für das jeweilige Regime benötigten Packungen</p> <p>b: Laut Fachinformation kann für jugendliche Patienten mit HCV-GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>c: Durch die variable Dosierungshöhe ergeben sich für PEG-IFN-2a, PEG-IFN-2b und RBV verschiedene Möglichkeiten, die erforderliche Anzahl an Tabletten aus Packungen mit unterschiedlichen Dosierungen zusammenzustellen. Zur Berechnung der Jahresarzneimittelkosten wurden jeweils nur die niedrigste Dosierung mit der niedrigsten Zeitspanne sowie die höchste Dosierung mit der höchsten Zeitspanne berücksichtigt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten</p>		

**Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von SOF+RBV****12 oder 24 Wochen**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der Gabe der Kombination aus SOF+RBV über 12 oder 24 Wochen einmal täglich beträgt 84 oder 168 Tabletten (3 oder 6 Packungen) von SOF und somit wird von Jahresarzneimittelkosten von zwischen 47.550,36 € - 95.100,72 € für SOF ausgegangen. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier ebenfalls eine Spanne (zwischen 2 Packungen [1 Packung à 112 Tabletten und 1 Packung à 168 Tabletten] und 5 Packungen [à 168 Tabletten]) angesetzt. Aufgrund dieser Berechnungen können

minimale Jahresarzneimittelkosten von 48.923,89 € und maximale Jahresarzneimittelkosten von 99.212,07 € für SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ermittelt werden.

### **24 Wochen**

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der Gabe der Kombination aus SOF+RBV über 24 Wochen einmal täglich beträgt 168 Tabletten (6 Packungen) von SOF und somit wird von Jahresarzneimittelkosten von 95.100,72 € für SOF ausgegangen. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier eine Spanne (3 bis 5 Packungen à 168 Tabletten) angesetzt. Aufgrund dieser Berechnungen können minimale Jahresarzneimittelkosten von 97.567,53 € und maximale Jahresarzneimittelkosten von 99.212,07 € für SOF+RBV ermittelt werden.

### **Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von PEG-IFN-2a+RBV**

Da die Dosis von PEG-IFN-2a auf der KOF des Patienten basiert, wird hier eine Spanne angesetzt. Basierend auf der Fachinformation von Pegasys<sup>®</sup> wird von einer unteren Dosis von 135 µg für 12-Jährige und von einer oberen Dosis von 180 µg für 17-Jährige ausgegangen. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier ebenfalls eine Spanne (4 bis 5 Packungen à 168 Tabletten) angesetzt. Aufgrund dieser Berechnungen können minimale Jahresarzneimittelkosten von 8.553,58 € und maximale Jahresarzneimittelkosten von 10.216,09 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2a+RBV ermittelt werden.

### **Angaben zu den Jahresarzneimittelkosten von PEG-IFN-2b+RBV**

Da die Dosis von PEG-IFN-2b auf der KOF des Patienten basiert, wird auch hier eine Spanne angesetzt. Basierend auf der Fachinformation von PegIntron<sup>®</sup> wird von einer unteren Dosis von 80 µg für 12-Jährige und von 120 µg für 17-Jährige ausgegangen. Bei einer 24-wöchigen Therapie werden 2 Packungen mit je 12 Fertigungs der jeweiligen Dosierung verwendet. Da die RBV-Dosis auf dem Körpergewicht basiert, wird hier ebenfalls je nach Körpergewicht eine Spanne (3 bis 5 Packungen) angesetzt. In der Berechnung der Jahresarzneimittelkosten von RBV wurde die größte Packungsgröße verwendet, da dies die kostengünstigste Variante darstellt. Aufgrund dieser Berechnungen können minimale Jahresarzneimittelkosten von 6.339,69 € und maximale Jahresarzneimittelkosten von 10.679,13 € für eine Therapie mit PEG-IFN-2b+RBV ermittelt werden.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>zbAM</b>				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>a</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	keine	k. A.	k. A.
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	keine	k. A.	k. A.
<b>zVT</b>				
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	keine	k. A.	k. A.
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	keine	k. A.	k. A.
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	patientenindividuell		
<p>a: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; IFN: Interferon; IL: Interleukin; k. A.: Keine Angabe; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zbAM und der zVT regelhaft unterschiedlich sind.

Vor dem Beginn sowie nach Ende einer HCV-Therapie sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft eine Serum-HCV-RNA-Spiegel-Bestimmung durchgeführt werden. Da diese Kontrollen des Serum-HCV-RNA-Spiegels sowohl beim zbAM als auch bei der zVT anfallen, stellt dies somit keinen Unterschied da. Entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bestehen somit bei der Anwendung des zbAM und der zVT keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1-4, 8]. Daher sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
nicht zutreffend	k. A.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es bestehen bei der Anwendung des zbAM und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1-4, 8]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch*

*bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>zbAM</b>				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>a</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	keine	0,00 €	0,00 €
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	keine	0,00 €	0,00 €
<b>zVT</b>				
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	keine	0,00 €	0,00 €
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	keine	0,00 €	0,00 €
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	patientenindividuell		
<p>a: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1].</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-3, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>zbAM</b>			
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 oder 24 Wochen <sup>c</sup>	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 2	48.923,89 €- 99.212,07 €	9.491.234,66 €- 19.247.141,58 € <sup>d</sup> Bereich: 1.223.097,25 €- 38.494.283,16 € <sup>e</sup>
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	TN und TE Jugendliche, HCV-GT 3	97.567,53 €- 99.212,07 €	84.786.183,57 €- 86.215.288,83 € <sup>d</sup> Bereich: 10.537.293,24 €- 172.331.365,59 € <sup>e</sup>
<b>zVT</b>			
PEG-IFN-2a+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	8.553,58 €- 10.216,09 €	8.878.616,04 €- 10.604.301,42 € <sup>d</sup> Bereich: 1.111.965,40 €- 21.198.386,75 € <sup>e</sup>
PEG-IFN-2b+RBV für 24 Wochen	TN Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	6.339,69 €- 10.679,13 €	6.580.598,22 €- 11.084.936,94 € <sup>d</sup> Bereich: 824.159,70 €- 22.159.194,75 € <sup>e</sup>
BSC/keine antivirale Therapie	TE Jugendliche, HCV-GT 2 und 3	patientenindividuell	
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-3 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zbAM behandelt werden.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>c: Laut Fachinformation kann erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [1]. Da eine Einschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen der Subgruppen mit einem oder mehreren negativen prädiktiven Faktoren sehr schwierig ist, wird auch für die 24-wöchige Therapie von der gesamten Patientenpopulation ausgegangen. Daher ist eine Überschätzung dieser Patientenpopulation möglich.</p> <p>d: Bei Annahme einer Prävalenzrate von 0,4% (siehe 3.2.3); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 und/oder GT 3.</p> <p>e: Bereich unter Zugrundelegung einer Prävalenzrate von 0,05 und 0,8% (siehe 3.2.3); die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 und/oder GT 3.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen [1]**

##### ***Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF und Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ist kontraindiziert [1]. Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Beispiel: Clonazepam) ergibt sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile [9].

##### ***Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin, Rifabutin***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF und einem der antimykobakteriellen Wirkstoffe Rifampicin und Rifabutin ist kontraindiziert [1]. Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiel: Ethambutoldihydrochlorid), ergibt sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile [10].

##### ***Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF und Johanniskraut ist kontraindiziert [1]. Da zur Behandlung der Depression alternative Antidepressiva zur Verfügung stehen (Beispiel: Sertralin), ergibt sich keine Einschränkung der Versorgungsanteile [11].

Insgesamt ergeben sich hier aufgrund der verfügbaren alternativen Therapieoptionen durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

#### **Therapieabbrüche**

Bei der im Dossier dargestellten, relevanten Studie zu Patienten mit einer chronischen HCV-GT 2- oder 3-Infektion (GS-US-334-1112) ergab sich eine Abbruchrate von 0%.

Aufgrund der Tatsache, dass für therapienaive Kinder und Jugendliche mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (ohne Zirrhose) zulassungsgemäß<sup>3</sup> nach wie vor nur die nebenwirkungsträchtige Therapie aus PEG-IFN+RBV und für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche mit einer HCV-GT 2-Infektion oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, es überhaupt keine zugelassene Therapieoption gibt, wird mit einem raschen und

dynamischen Einsatz von SOF in der relevanten Patientenpopulation gerechnet. Hinsichtlich der jugendlichen Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2017) etwa 70% umgestellt werden. Im Jahr 2018 wird ein Marktanteil von ca. 60% (Jahresmittel 2018) erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 50% (Jahresmittel 2019) erwartet.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2017 und 2018 wird von einer leicht steigenden Anzahl an jugendlichen HCV-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antivirale Therapie beginnen. Beispielsweise reduzieren sich die GKV relevanten Kosten unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von 70% für 2017 wie in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Änderungen der Jahrestherapiekosten aufgrund der zu erwartenden Versorgungsanteile – Zielpopulation

Zielpopulation	Jahrestherapiekosten 2017 <sup>a</sup>
Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-GT 2 oder 3-Infektion, die mit einer antiviralen HCV-Therapie beginnen und die Therapie nicht abbrechen.	6.653.649,04 €-60.320.938,56 €
a: Gerundete Werte GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus	

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Dosierung und den Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Online-Version).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: September 2017.
- [2] Roche Registration Limited. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigpen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: Mai 2017.
- [3] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus® 200 mg/400 mg Filmtablette (Ribavirin). Stand der Information: Januar 2015.
- [4] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron® 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick® Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [5] Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt – Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. 2016.
- [6] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Erstellt vom GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO), Hrsg: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2017.
- [7] Lauer-Taxe online. 2017.
- [8] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.
- [9] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Anteplepsin® 0,5 mg/2 mg Tabletten (Clonazepam). Stand der Information: Dezember 2015.
- [10] RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation EMB-Fatol® 1,0 g (Ethambutoldihydrochlorid). Stand der Information: April 2016.
- [11] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Zolofit® 50 mg/100 mg, Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Juni 2016.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von SOF (Sovaldi®) [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Die Behandlung mit Sovaldi sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC hat.

##### ***Dosierung***

###### *Erwachsene*

Die empfohlene Dosis beträgt eine 400 mg Tablette pro Tag, die mit einer Mahlzeit eingenommen wird (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Siehe auch die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) für die Arzneimittel, die in Kombination mit Sovaldi angewendet werden. Das/die empfohlene(n) gleichzeitig angewendete(n) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

Tabelle 3-19: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi für Erwachsene

Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung	Dauer
Patienten mit CHC vom GT 1, 4, 5 oder 6	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen <sup>b,c</sup>
	Sovaldi+RBV Nur zur Anwendung bei Patienten, die für eine Therapie mit PEG-IFN ungeeignet sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber PEG-IFN haben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	24 Wochen
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV	12 Wochen <sup>c</sup>
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV+PEG-IFN	12 Wochen <sup>c</sup>
	Sovaldi+RBV	24 Wochen
Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	Sovaldi+RBV	Bis zur Lebertransplantation <sup>d</sup>

a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV  
b: Für vorbehandelte Patienten mit einer HCV-GT 1 Infektion liegen keine Daten zur Kombination von Sovaldi mit RBV und PEG-IFN vor (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).  
c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.  
d: Siehe unten: „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.

CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin

Die RBV-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi ist abhängig vom Gewicht (<75 kg=1.000 mg und ≥75 kg=1.200 mg) und sollte in zwei Teildosen aufgeteilt werden, jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit.

Zur gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Mitteln gegen HCV siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

#### *Dosisanpassung bei Erwachsenen*

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wird SOF in Kombination mit PEG-IFN angewendet und eine schwerwiegende Nebenwirkung tritt auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel steht, sollte die PEG-IFN Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Informationen zur Dosisreduktion und/oder zum Absetzen von PEG-IFN sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte gegebenenfalls die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen oder in einen geringeren Schweregrad übergegangen ist. Tabelle 3-20 enthält Richtlinien zu Dosisanpassungen und

zum Absetzen basierend auf der Hämoglobinkonzentration und dem kardialen Status des Patienten.

Tabelle 3-20: Richtlinie zur Dosisanpassung von RBV bei gleichzeitiger Anwendung mit Sovaldi bei Erwachsenen

Laborwerte	RBV-Dosis auf 600 mg/Tag reduzieren, wenn:	RBV absetzen, wenn:
Hämoglobinkonzentration bei Patienten ohne Herzerkrankung	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung	Abnahme der Hämoglobinkonzentration um $\geq 2$ g/dl im Laufe einer 4-wöchigen Behandlung	<12 g/dl trotz 4-wöchiger Behandlung mit reduzierter Dosis
RBV: Ribavirin		

Nach dem Absetzen von RBV aufgrund von abweichenden Laborwerten oder klinischen Symptomen kann versucht werden, die Einnahme von RBV mit einer Dosis von 600 mg täglich wieder aufzunehmen und die Dosis dann auf 800 mg täglich zu steigern. Es wird jedoch nicht empfohlen, RBV wieder auf die ursprünglich vorgesehene Dosis (1.000 mg bis 1.200 mg täglich) zu steigern.

#### *Kinder und Jugendliche*

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren beträgt die empfohlene Dosis eine Tablette Sovaldi pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Sovaldi ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln anzuwenden. Eine Monotherapie mit Sovaldi wird nicht empfohlen. Das empfohlene Behandlungsregime und die Behandlungsdauer für die Kombinationstherapie mit Sovaldi sind in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlenes Behandlungsregime und Behandlungsdauer für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren bei Anwendung von Sovaldi

Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlung und Dauer
Patienten mit CHC vom GT 2	Sovaldi+RBV <sup>b</sup> für 12 Wochen <sup>c</sup>
Patienten mit CHC vom GT 3	Sovaldi+RBV für 24 Wochen
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</p> <p>b: Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen zu RBV auf der Grundlage des Körpergewichts siehe Tabelle 3-22.</p> <p>c: Es ist zu erwägen, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin</p>	

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosierung für RBV in Kombinationstherapie mit Sovaldi bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren

Körpergewicht kg	RBV-Tagesdosis <sup>a</sup>
<47	15 mg/kg/Tag
47-49	600 mg/Tag
50-65	800 mg/Tag
66-80	1.000 mg/Tag
>81	1.200 mg/Tag

a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen  
RBV: Ribavirin

*Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen*

Eine Dosisreduktion von Sovaldi wird nicht empfohlen.

Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Nebenwirkung auftritt, die möglicherweise im Zusammenhang mit RBV steht, sollte gegebenenfalls die RBV-Dosis angepasst oder das Arzneimittel abgesetzt werden, bis die Nebenwirkung abgeklungen ist oder deren Schweregrad nachgelassen hat. Für weitere Hinweise zur Dosisreduktion oder zum Absetzen von RBV siehe Fachinformation für RBV.

*Absetzen der Behandlung bei Erwachsenen und Jugendlichen*

Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) wurde weder die Sicherheit noch eine geeignete Dosis von Sovaldi bestimmt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh Turcotte Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von Sovaldi erforderlich (siehe

Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose wurde nicht bestimmt.

#### *Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten*

Bei der Dauer der Anwendung von Sovaldi bei Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, muss die Bewertung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Patienten nach Lebertransplantation*

Sovaldi wird in Kombination mit RBV bei Patienten nach Lebertransplantation für 24 Wochen empfohlen. Als Anfangsdosis von RBV werden 400 mg oral, aufgeteilt in zwei Teildosen jeweils in Kombination mit einer Mahlzeit, empfohlen. Wenn die Anfangsdosis von RBV gut vertragen wird, kann die Dosis bis auf maximal 1.000-1.200 mg täglich (1.000 mg bei Patienten mit einem Gewicht <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit einem Gewicht  $\geq 75$  kg) erhöht werden. Wenn die Anfangsdosis von RBV nicht gut vertragen wird, sollte die Dosis je nach klinischer Situation aufgrund der Hämoglobinkonzentration reduziert werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sovaldi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von <12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten zu Kindern <12 Jahren vor.

#### **Art der Anwendung**

Die Filmtablette ist zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette als Ganzes zu schlucken. Die Filmtablette darf aufgrund des bitteren Geschmacks des Wirkstoffs weder zerkaut noch zerkleinert werden. Die Tablette ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Erbrechen innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme einer Tablette sollten die Patienten eine weitere Tablette einnehmen. Wenn es mehr als zwei Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis erforderlich. Diese Empfehlungen beruhen auf der Resorptionskinetik von SOF und GS-331007, die nahelegt, dass der größte Teil der Dosis innerhalb von zwei Stunden nach Einnahme resorbiert wird.

Wenn der Patient eine Dosis ausgelassen hat und der vorgesehene Einnahmezeitpunkt weniger als 18 Stunden zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, die Einnahme so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zu der gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger her ist, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge auf einmal einzunehmen.

#### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

***Anwendung zusammen mit starken P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren***

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut [Hypericum perforatum], Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von SOF, was einen Verlust der Wirksamkeit von Sovaldi nach sich ziehen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Allgemeines***

Sovaldi wird nicht zur Anwendung als Monotherapie empfohlen und muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit HC verschrieben werden. Wenn die anderen in Kombination mit Sovaldi eingesetzten Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden, ist Sovaldi ebenfalls abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Vor dem Beginn der Therapie mit Sovaldi müssen die Fachinformation für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

***Schwere Bradykardie und Herzblock***

Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von SOF in Kombination mit einem anderen DAA (einschließlich Daclatasvir, Simeprevir und LDV) sowie Amiodaron als Begleitmedikation mit oder ohne gleichzeitige Einnahme Herzfrequenz senkender Arzneimittel beobachtet. Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron wurde durch die klinische Entwicklung von SOF plus DAA eingeschränkt. Die Fälle sind potenziell lebensbedrohlich; daher sollte Amiodaron nur bei mit Sovaldi und einem anderen DAA behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen. Patienten, die auch Beta-Blocker einnehmen oder kardiale Begleiterkrankungen und/oder eine fortgeschrittene Lebererkrankung haben, können bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron ein erhöhtes Risiko für symptomatische Bradykardie haben.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, Patienten beim Einleiten einer Therapie mit Sovaldi und einem anderen DAA engmaschig zu überwachen. Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Bradyarrhythmie festgestellt wurde, sollten in einer angemessenen klinischen Umgebung über einen Zeitraum von 48 Stunden durchgehend überwacht werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollten auch Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Sovaldi in Kombination mit einem anderen DAA eingeleitet werden soll, entsprechend überwacht werden.

Alle Patienten, die Sovaldi und ein anderes DAA in Kombination mit Amiodaron mit oder ohne Einnahme anderer Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken, erhalten, sollten darüber hinaus hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

### ***Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6***

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase-III-Studie untersucht. Die optimale Behandlungsdauer mit Sovaldi wurde daher für diese Patientengruppen nicht bestimmt (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

Es ist zu erwägen, diese Patienten zu behandeln und die Dauer der Therapie mit SOF, PEG-IFN und RBV möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-GT) assoziiert waren.

### ***Behandlung von Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6***

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor, die eine Anwendung von Sovaldi bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT 5 oder 6 unterstützen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### ***Therapie einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne IFN***

Behandlungsregime mit Sovaldi ohne IFN für Patienten mit einer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in Phase-III-Studien untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Das optimale Behandlungsregime und die optimale Behandlungsdauer wurden nicht bestimmt. Solche Behandlungsregime sind nur für Patienten einzusetzen, die eine IFN-Unverträglichkeit haben oder für eine IFN-Therapie ungeeignet sind und bei denen eine Behandlung dringend erforderlich ist.

### ***Gleichzeitige Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln gegen HCV***

Sovaldi darf nur dann zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln angewendet werden, wenn gemäß den verfügbaren Daten der Nutzen die Risiken überwiegt. Es liegen keine Daten vor, die eine gleichzeitige Anwendung von Sovaldi zusammen mit Telaprevir (TPV) oder Boceprevir (BOC) unterstützen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung mit RBV***

Wird Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für RBV.

***Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren***

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

***Nierenfunktionsstörung***

Die Sicherheit von Sovaldi bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD wurde nicht untersucht. Auch die geeignete Dosis wurde nicht bestimmt. Für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, bei denen Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet wird, siehe auch die Fachinformation für RBV (siehe auch Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Koinfektion mit dem HCV/HBV***

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer HBV-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

***Kinder und Jugendliche***

Sovaldi wird nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahren empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit für diese Patientengruppe nicht erwiesen ist.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen  
(Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

SOF ist ein Nukleotid-Prodrug. Nach oraler Anwendung von Sovaldi wird SOF rasch resorbiert und erfährt eine ausgeprägte Metabolisierung in der Leber (First-Pass-Metabolisierung) sowie im Darm. Die intrazelluläre hydrolytische Spaltung des Prodrugs durch katalytische Enzyme wie die Carboxylesterase 1 und sequenzielle Phosphorylierungsschritte, die von Nukleotidkinasen katalysiert werden, führen zur Bildung des pharmakologisch wirksamen Uridin-Nukleosidanalogon-Triphosphats. Der zirkulierende inaktive Hauptmetabolit GS-331007, der für mehr als 90% der systemischen Arzneimittel-Gesamtexposition verantwortlich ist, entsteht durch sequenziell und parallel zur Bildung des aktiven Metaboliten ablaufende Stoffwechselschritte. Ungefähr 4% der systemischen

Arzneimittel-Gesamtexposition gehen auf die Muttersubstanz SOF zurück (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). In klinischen pharmakologischen Studien wurden im Rahmen von pharmakokinetischen Analysen sowohl SOF als auch GS-331007 überwacht.

SOF ist ein Substrat des Wirkstofftransporters P-gp und des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP), GS-331007 dagegen nicht.

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren im Darm sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), können zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Sovaldi ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren im Darm sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), können zu einer verringerten Plasmakonzentration von SOF führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Sovaldi vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Sovaldi wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Arzneimitteln, die P-gp und/oder BCRP hemmen, kann einen Anstieg der Plasmakonzentration von SOF verursachen, ohne dass es zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von GS-331007 kommt; daher kann Sovaldi gleichzeitig mit P-gp- und/oder BCRP-Inhibitoren angewendet werden. SOF und GS-331007 hemmen P-gp und BCRP nicht, weshalb nicht zu erwarten ist, dass sie die Exposition von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate dieser Transporter sind.

Die intrazelluläre metabolische Aktivierung von SOF wird über allgemein niedrig affine und leistungsstarke Hydrolasewege und Nukleotidphosphorylierungswege vermittelt, die durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel wahrscheinlich nicht beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten***

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit Sovaldi verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.

### ***Weitere Wechselwirkungen***

Einzelheiten zu Wechselwirkungen von Sovaldi mit möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-23 zusammengefasst (wobei das 90%-KI des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte innerhalb [ $\leftrightarrow$ ], oberhalb [ $\uparrow$ ] oder unterhalb [ $\downarrow$ ] der vorbestimmten Äquivalenzgrenzen lag). In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
<b>ANALEPTIKA</b>		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Modafinil zu einer niedrigeren Konzentration von SOF und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Amiodaron	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Sovaldi und einem anderen DAA wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Vitamin-K-Antagonisten	Wechselwirkungen nicht untersucht.	Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Sovaldi begründet.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit den starken intestinalen P-gp-Induktoren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von SOF und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>		
Rifampicin <sup>f</sup> (600 mg Einzeldosis)	SOF ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C <sub>min</sub> (NA)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifampicin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
Rifabutin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifabutin, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).  Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von SOF und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Johanniskraut, einem starken intestinalen P-gp-Induktor, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV: HCV-PROTEASE-INHIBITOREN</b>		
BOC TPV	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ SOF (TPV) ↔ SOF (BOC) ↔ GS-331007 (TPV oder BOC)	Für die gleichzeitige Anwendung von Sovaldi mit BOC oder TPV liegen keine Daten über Wechselwirkungen mit diesen Arzneimitteln vor.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon <sup>f</sup> (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])	R-Methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-Methadon ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  SOF ↓ C <sub>max</sub> 0,95 <sup>c</sup> (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 <sup>c</sup> (1,00; 1,69) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 <sup>c</sup> (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 <sup>c</sup> (0,89; 1,22) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Methadon ist eine Dosisanpassung von SOF oder Methadon nicht erforderlich.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin <sup>e</sup> (600 mg Einzeldosis)	Ciclosporin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C <sub>min</sub> (NA)  SOF ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Ciclosporin ist eine Dosisanpassung von SOF oder Ciclosporin nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
Tacrolimus <sup>e</sup> (5 mg Einzeldosis)	<p>Tacrolimus</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90)</p> <p>↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>SOF</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43)</p> <p>↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14)</p> <p>↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Tacrolimus ist eine Dosisanpassung von SOF oder Tacrolimus nicht erforderlich.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER</b>		
EFV <sup>f</sup> (600 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>EFV</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,06)</p> <p>↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p>SOF</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84)</p> <p>↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und EFV ist eine Dosisanpassung von SOF oder EFV nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
FTC <sup>f</sup> (200 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>FTC</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>SOF</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84)</p> <p>↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und FTC ist eine Dosisanpassung von SOF oder FTC nicht erforderlich.
TDF <sup>f</sup> (300 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	<p>Tenofovir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,25 (1,08; 1,45)</p> <p>↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p>SOF</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,81 (0,60; 1,10)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,77 (0,70; 0,84)</p> <p>↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92)</p> <p>C<sub>min</sub> (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und TDF ist eine Dosisanpassung von SOF oder TDF nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
RPV <sup>f</sup> (25 mg einmal täglich)	RPV ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,94; 1,04)  SOF ↑ C <sub>max</sub> 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und RPV ist eine Dosisanpassung von SOF oder RPV nicht erforderlich.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN</b>		
DRV, geboostert durch RTV <sup>f</sup> (800/100 mg einmal täglich)	DRV ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)  SOF ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und DRV ist eine Dosisanpassung von SOF oder (durch RTV geboostertem) DRV nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN</b>		
RTG <sup>f</sup> (400 mg zweimal täglich)	RTG ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  SOF ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,20) ↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und RTG ist eine Dosisanpassung von SOF oder RTG nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat/ Ethinylestradiol	Norgestromin ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,93; 1,22) ↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20) C <sub>min</sub> (NA)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44) C <sub>min</sub> (NA)  Ethinylestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,96; 1,36) ↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25) C <sub>min</sub> (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Norgestimat/Ethinylestradiol ist eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol nicht erforderlich.
<p>a: Mittleres Verhältnis (90% KI) der Pharmakokinetik des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels mit/ohne SOF und mittleres Verhältnis der Pharmakokinetik von SOF und GS-331007 mit/ohne dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Kein Effekt=1,00</p> <p>b: Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c: Vergleich basiert auf historischer Kontrolle</p> <p>d: Angewendet als Atripla</p> <p>e: Bioäquivalenzgrenzen 80%-125%</p> <p>f: Äquivalenzgrenzen 70%-143%</p> <p>AUC: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; C<sub>max</sub>: Maximaler Plasmaspiegel; C<sub>min</sub>: Minimaler Plasmaspiegel; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; KI: Konfidenzintervall; P-gp: P-Glykoprotein; RPV: Rilpivirin; RTG: Raltegravir; RTV: Ritonavir; SOF: Sofosbuvir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; NA: Nicht verfügbar/nicht zutreffend</p>		

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*****Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Wird Sovaldi in Kombination mit RBV oder PEG-IFN/RBV angewendet, muss sehr sorgfältig darauf geachtet werden, dass bei weiblichen Patienten und den Partnerinnen männlicher Patienten eine Schwangerschaft vermieden wird. Bei allen gegenüber RBV exponierten Tierarten wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Partner müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für den in der Fachinformation für RBV angegebenen Zeitraum nach Therapieende anwenden. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation für RBV.

***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von SOF bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Bei Ratten und Kaninchen wurden bei den höchsten untersuchten Dosen keine Wirkungen auf die fetale Entwicklung beobachtet. Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erzielten Bereiche der SOF-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sovaldi während der Schwangerschaft vermieden werden.

Bei Anwendung in Kombination mit RBV gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von RBV während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation für RBV).

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob SOF und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten am Tier zeigten, dass Metabolite in die Milch übergehen (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Sovaldi während der Stillzeit nicht angewendet werden.

***Fertilität***

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Sovaldi auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen auf die Fertilität.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Sovaldi hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass während der Behandlung mit SOF in Kombination mit PEG-IFN und RBV über Erschöpfung und Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl und Sehstörungen berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

**Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Die höchste dokumentierte SOF-Dosis war eine einzelne supratherapeutische Dosis von 1.200 mg SOF, die von 59 gesunden Probanden angewendet wurde. In dieser Studie wurden bei dieser Dosisstufe keine nachteiligen Wirkungen beobachtet, und die Nebenwirkungen waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Behandlungsgruppen unter Placebo oder 400 mg SOF beobachtet wurden. Die Wirkungen höherer Dosen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Sovaldi. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit Sovaldi umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Der zirkulierende Hauptmetabolit GS-331007 kann mittels Hämodialyse wirksam (Extraktionsverhältnis von 53%) entfernt werden. Bei einer vier stündigen Hämodialyse wurden 18% der verabreichten Dosis entfernt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) gelten für Sovaldi folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Risk Management Plan (RMP) benennt die in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 aufgeführten Risiken und die entsprechenden Maßnahmen zur Risikominimierung [2].

Tabelle 3-24: Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), wenn SOF und andere DAA gleichzeitig mit Amiodaron angewendet werden
	HBV-Reaktivierung bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit Daclatasvir und anderen bradykardisierenden Arzneimitteln
	Erneutes Auftreten eines HCC
	Erstmaliges Auftreten eines HCC
	Arzneimittelwechselwirkungen mit starken intestinalen P-gp-Induktoren

<b>Fehlende Informationen</b>	Sicherheit bei Kindern (<12 Jahre)
	Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz
	Sicherheit bei Patienten mit HCC in der Vorgeschichte
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; P-gp: P-Glykoprotein; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir	

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), wenn SOF und andere DAA gleichzeitig mit Amiodaron angewendet werden	<p>Die Fachinformation der Europäischen Union (EU) (Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8) enthält Angaben, dass Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock beobachtet wurden, wenn Sovaldi in Kombination mit DCV und Amiodaron angewendet wird; dass Amiodaron nur dann bei mit Sovaldi+DCV behandelten Patienten angewendet werden sollte, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder kontraindiziert sind; und dass Patienten, die Amiodaron zusammen mit Sovaldi und DCV einnehmen müssen, engmaschig überwacht werden sollten.</p> <p>Die Gebrauchsinformation enthält Warnhinweise, dass der Patient mit seinem Arzt oder Apotheker sprechen soll, wenn er Amiodaron zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen gegenwärtig nimmt oder in den letzten Monaten genommen hat, und dass er den Arzt sofort informieren soll, wenn er wegen Herzproblemen Medikamente nimmt und während der Behandlung an Kurzatmigkeit, Benommenheit, Herzklopfen oder Ohnmacht leidet.</p>	Direct Healthcare Professional Communication

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
HBV-Reaktivierung bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion	<p>Die EU-Fachinformation (Abschnitt 4.4) wurde aktualisiert und enthält nun Angaben, dass während oder nach der Behandlung mit DAA Fälle von HBV-Reaktivierung berichtet wurden, von denen einige tödlich verliefen. Untersuchungen auf eine HBV-Infektion sollten bei allen Patienten vor dem Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten besteht das Risiko einer HBV-Reaktivierung, sie sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.</p> <p>Die Gebrauchsinformation enthält Warnhinweise, dass der Patient vor der Einnahme des Medikaments mit seinem Arzt oder Apotheker sprechen soll, wenn er aktuell eine Hepatitis-B-Infektion hat oder früher einmal hatte, da der Arzt den Patienten dann möglicherweise genauer überwachen wird.</p>	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit DCV und anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Bradykardie	Keine	Keine
Erneutes Auftreten eines HCC	Keine Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse aus einer geplanten Studie zu HCC-Rezidiven vorliegen.	Keine
Erstmaliges Auftreten eines HCC	Keine Gegenwärtig werden Machbarkeitsanalysen über die Verwendung bestehender Kohortenstudien zur Beurteilung der Auswirkungen der DAA-Behandlung auf die Inzidenz und Art von de-novo-HCC durchgeführt.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Arzneimittelwechselwirkungen mit starken intestinalen P-gp-Induktoren	<p>Die EU-Fachinformation (Abschnitte 4.3 und 4.5) enthält Kontraindikationen für die Verwendung von Arzneimitteln, die starke intestinale P-gp-Induktoren sind (Rifampicin, Rifabutin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin), mit Sovaldi, da starke P-gp-Induktoren die Plasmakonzentration von SOF signifikant verringern und zu einem Verlust der Wirksamkeit von Sovaldi führen können.</p> <p>In den Abschnitten 4.4 und 4.5 befinden sich ebenfalls Warnhinweise, dass die Anwendung von Sovaldi mit Arzneimitteln, die mittelstarke intestinale P-gp-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin und Modafinil), nicht empfohlen wird, da diese Arzneimittel die SOF-Plasmakonzentrationen verringern können, was zu einer geringeren therapeutischen Wirkung von Sovaldi führt</p>	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei Kindern (<12 Jahre)	<p>Der Entwurf der EU-Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2) gibt an, dass die Sicherheit, Wirksamkeit und PK von SOF bei pädiatrischen Patienten &lt;12 Jahren nicht erwiesen ist und dass SOF für pädiatrische Patienten &lt;12 Jahren nicht empfohlen wird.</p> <p>In der Studie GS-US-334-1112 wird derzeit die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF+RBV bei Jugendlichen und Kindern mit chronischer HCV-Infektion GT 2 oder 3 untersucht. Weitere Informationen über die Sicherheit bei Kindern (&lt;12 Jahre) werden bei Abschluss der Studie GS-US-334-1112 zur Verfügung stehen. Ein pädiatrisches Prüfkonzept für SOF wurde mit dem Pädiatrie-Ausschuss vereinbart.</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit in der Schwangerschaft oder bei stillenden Müttern	Die EU-Fachinformation (Abschnitte 4.4 und 4.6) enthält Angaben, dass es keine Daten zur Verwendung von SOF bei Schwangeren gibt, dass eine Schwangerschaft bei Patientinnen und den Partnerinnen männlicher Patienten vermieden werden sollte, wenn SOF in Kombination mit einer RBV-Therapie angewendet wird; dass zwei nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung während der Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV angewendet werden sollten; dass nicht bekannt ist, ob SOF in die Muttermilch übergeht; und dass SOF in der Stillzeit nicht angewendet werden sollte.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Die EU-Fachinformation (Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2) enthält Angaben, dass die Sicherheit von SOF bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht wurde und dass bei diesen Patienten eine deutlich höhere Exposition von GS-331007 beobachtet wurde.  In der Studie GS-US-334-0154 wird derzeit die Sicherheit, Wirksamkeit und PK einer Behandlung mit SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 oder 3 und schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCC in der Vorgeschichte	Keine Die Notwendigkeit von Aktivitäten zur Risikominimierung wird erneut bewertet, sobald Ergebnisse aus der geplanten Studie zur Beurteilung des HCC-Rezidivrisikos vorliegen.	Keine
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; EU: Europäische Union; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir		

Darüber hinaus enthält der RMP eine Übersicht an laufenden oder geplanten Studien, um die identifizierten Risiken weiter zu minimieren (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Übersicht zu den laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Kategorie 1 (Nicht-interventionelle Studien)</b>				
Geplante Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von DAA auf die Inzidenz von HCC-Rezidiven	Beurteilung der Auswirkungen von DAA-Therapie auf die Inzidenz von HCC-Rezidiven	Wichtiges potenzielles Risiko: Erneutes Auftreten eines HCC	Geplant	Einreichung des Prüfplänenentwurfs 15. Juni 2017 Zwischenbericht Q4 2019 Abschlussbericht Q2 2021
<b>Kategorie 3 (Interventionelle Studien)</b>				
GS-US-334-0154–Open-Label-Studie der Phase-IIb mit 200 mg oder 400 mg SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit HCV-Infektion GT 1 oder 3 und Niereninsuffizienz	Beurteilung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik der Behandlung mit SOF+RBV über 24 Wochen bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT 1 oder 3 und schwerer Nierenfunktionsstörung	Fehlende Informationen: Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz	Gestartet	Zwischenbericht Mai 2016 Abschlussbericht August 2018
GS-US-334-1111–Phase-I-Studie zur Untersuchung der relativen Bioverfügbarkeit und des Nahrungsmittelfeffekts von oral verabreichtem SOF-Granulat bei gesunden erwachsenen Probanden	Beurteilung der relativen Bioverfügbarkeit und Sicherheit einer altersgerechten pädiatrischen SOF-Formulierung in gesunden erwachsenen Probanden	Fehlende Informationen: Sicherheit bei Kindern (Sicherheit einer altersgerechten pädiatrischen SOF-Formulierung)	Gestartet	Einreichung des Abschlussberichts Februar 2018

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
GS-US-334-1112– Open-Label, multizentrische, einarmige Multi-Kohorten-Studie der Phase-II zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von SOF plus RBV bei Jugendlichen und Kindern mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 oder 3	Beurteilung der PK, Wirksamkeit und Sicherheit von SOF+RBV über 12 oder 24 Wochen bei Jugendlichen und Kindern	Fehlende Informationen: Sicherheit bei Kindern (<12 Jahre)	Gestartet	Zwischenbericht September 2016 Abschlussbericht Q3 2018
<b>Kategorie 3 (Nicht-interventionelle Studien)</b>				
GS-US-334-1113– Langzeit-Nachbeobachtungsstudie von adoleszenten und pädiatrischen Patienten, die eine DAA von Gilead gegen HCV in von Gilead gesponserten Studien zur chronischen HCV-Infektion erhielten	Bewertung von Wachstum, Entwicklung und viralen Rezidiven bei Jugendlichen und Kindern, die SOF+RBV in der Studie GS-US-334-1112 erhielten	Wachstum und Geschlechtsreifung Neuropsychologische Entwicklung Langzeit-Sicherheit Lebensqualität	Gestartet	Noch festzulegen

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
GS-EU-337-2030: Fachkreisumfrage Europa	Messung der Wirksamkeit des Informations-schreibens für Fachkreise (Direct Healthcare Professional Communication), in dem die verschreibenden Ärzte über das Risiko für schwere Bradykardie oder Herzblock informiert wurden, dass mit der Anwendung von Harvoni oder Sovaldi in Kombination mit DCV bei Patienten, die bereits mit Amiodaron behandelt werden, verbunden ist.	Wichtige identifizierte Risiken: Herzrhythmusstörungen (Bradykardie), wenn SOF und andere DAA gleichzeitig mit Amiodaron angewendet werden	Gestartet	Abschlussbericht Q2/Q3 2017
Machbarkeitsanalysen über die Verwendung bestehender Kohortenstudien zur Beurteilung der Auswirkungen der DAA-Behandlung auf die Inzidenz und Art von de-novo-HCC.	Beurteilung der Machbarkeit der Verwendung vorhandener Kohorten zur Beurteilung der Auswirkungen der DAA-Behandlung auf die Inzidenz und Art von de-novo-HCC.	Wichtiges potenzielles Risiko: Erstmaliges Auftreten eines HCC	Geplant	Einreichung der Machbarkeitsanalysen 15. Juni 2017

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplant oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Kategorie 4 (nicht interventionelle Studien)</b>				
GS-FR-334-1530 (HELIOS): Eine prospektive Kohortenstudie über die Anwendung von SOF bei HCV-infizierten Patienten in der klinischen Praxis in Frankreich	Bewertung der Wirksamkeit von SOF-basierten Therapien bei erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion, die im Rahmen der normalen klinischen Praxis behandelt werden	Langzeit-Wirksamkeit Lebensqualität	Gestartet	Abschlussbericht Q3 2017
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GT: Genotyp; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; PK: Pharmakokinetik; Q: Quartal; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir				

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Information zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem RMP und dem EPAR entnommen [1-3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi<sup>®</sup> 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: September 2017.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Sovaldi<sup>®</sup> (Sofosbuvir) Risk Management Plan for the EU (Version 6.0). Stand: März 2017.
- [3] European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Sovaldi. International non-proprietary name: sofosbuvir. Procedure No: EMEA/H/C/002798/II/0036. 2017.