

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern zwischen
3 und <12 Jahren*

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

Stand: 22.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	86
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.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	89

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu der betrachteten Patientenpopulation und der zVT	12
Tabelle 3-2: Übersicht zu der vom G-BA festgelegten zVT.....	13
Tabelle 3-3: Gemeldete (2004 bis 2019) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2020 bis 2024	34
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-5: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-GT 2- oder 3-infizierten Kinder	37
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	38
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Mittelwerte von Körpergewicht nach Alter und Geschlecht	54
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-16: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit Sovaldi erhalten.....	68
Tabelle 3-17 Dosierung von Sovaldi Tabletten ^a für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren	69
Tabelle 3-18 Dosierung von Sovaldi Granulat zum Einnehmen ^a für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.....	69
Tabelle 3-19: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren	69
Tabelle 3-20: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln.....	76
Tabelle 3-21: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	87

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 87

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	16
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2019, geschätzt für 2020 bis 2024 für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD-IDSA	American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
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
CHC	Chronische Hepatitis C
C _{max}	Maximaler Plasmaspiegel
C _{min}	Minimaler Plasmaspiegel
d	Tage
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRV	Darunavir
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL28B	Interleukin 28 B
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
MwSt.	Mehrwertsteuer
NA	Nicht verfügbar/nicht zutreffend
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
TPV	Telaprevir
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Abkürzung	Bedeutung
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Sofosbuvir (SOF) wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen (GT) des Hepatitis C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4

und 5.1 der Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von SOF auf Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren¹ [1].

Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist SOF in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Kindern zugelassen für die Behandlung der chronischen HCV-GT 2- oder 3-Infektion inklusive Patienten mit einer humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Koinfektion [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. Gemäß Fachinformation werden die Patienten mit HIV-Koinfektion in die mit SOF zu behandelnde Patientengruppe mit eingeschlossen [1] und es erfolgt im vorliegenden Dossier keine Betrachtung als separate Population. Dieses Vorgehen entspricht sowohl der Herangehensweise der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) als auch dem aktuellen Leitlinien- und Therapiestandard, nach denen jeder HIV-koinfizierte Patient unabhängig vom Grad der Leberfibrose eine Therapie der HCV-Infektion erhalten sollte; dabei gelten aufgrund vergleichbarer Ansprechraten dieselben Therapieempfehlungen wie bei Patienten ohne HIV [2-5]. Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestätigte bereits, dass kein relevanter Unterschied bei der Behandlung bezüglich des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) zwischen Patienten mit und ohne HIV-Infektion anzunehmen ist [6] und schloss in früheren Verfahren HCV/HIV-koinfizierte Patienten mit in die Bewertung ein [6-8]. Des Weiteren wird im Folgenden auf den Verweis der gemäß Fachinformation weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die folgend beschriebene Patientenpopulation und zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

¹ In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren umfasst.

Tabelle 3-1: Übersicht zu der betrachteten Patientenpopulation und der zVT

Population	zVT
Kinder von 3 bis <12 Jahren ^a mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Beobachtendes Abwarten ^b
<p>a: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren umfasst.</p> <p>b: Im Beratungsgespräch wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt mit dem Hinweis, dass in der vorliegenden Altersgruppe eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus RBV gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen (beispielsweise bei Infektion mit GT 2 oder 3 und schwerer Lebererkrankung) angewendet werden soll [9].</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT für SOF für das Anwendungsgebiet CHC bei Kindern (3 bis <12 Jahren) mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion hat am 9. August 2019 (Beratungsanforderung 2019-B-124) stattgefunden [9].

Die zVT wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [9]:

Tabelle 3-2: Übersicht zu der vom G-BA festgelegten zVT

Population	zVT
Kinder von 3 bis <12 Jahren ^a mit chronischer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Beobachtendes Abwarten ^b
<p>a: In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach den in 2014, respektive 2017 erfolgten Zulassungen im Rahmen des AMNOG-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2014-02-01-D-091 und 2017-10-15-D-312), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren umfasst.</p> <p>b: Im Beratungsgespräch wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zVT festgelegt mit dem Hinweis, dass in der vorliegenden Altersgruppe eine Therapie mit den zugelassenen Optionen (Peg)Interferon plus RBV gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen nicht mehr als adäquat angesehen und allenfalls in Ausnahmefällen (beispielsweise bei Infektion mit GT 2 oder 3 und schwerer Lebererkrankung) angewendet werden soll [9].</p> <p>AMNOG: Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

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 4. 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.

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden aktuelle Therapieempfehlungen für Kinder berücksichtigt [2-5]. Zudem wurden Informationen aus Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs entnommen [9].

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] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461-511.
- [3] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [4] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [5] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [6] 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. 5. Januar 2017.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 15. Februar 2018.
- [8] 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. 17. Juli 2014.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-123. Ledipasvir/Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern zwischen 3 und <12 Jahren. 26. August 2019.

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 derzeit 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]. Aufgrund einer möglichen Spontanelimination stellt die akute HC im Allgemeinen keine Therapieindikation dar [1]. Allerdings stammt die Definition der CHC (>6 Monate) aus einer Zeit, in der ausschließlich Peginterferon alfa (PEG-IFN)+Ribavirin (RBV) für die Therapie zur Verfügung stand – diese Definition ist heute als im Grunde überholt anzusehen und wird derzeit intensiv diskutiert, da die direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) bei kurzer Therapiedauer unabhängig vom Krankheitsstadium exzellent wirksam und verträglich sind. In der europäischen Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) findet sich die Empfehlung, bei allen Patienten eine Therapie per se bereits bei Diagnosestellung in Erwägung zu ziehen [4]; in der aktuellen Leitlinie der American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America (AASLD-IDSa) findet sich eine klare Therapieempfehlung für die akute Hepatitis C. Durch eine sofort durchgeführte Therapie könnte nicht nur die Entstehung einer CHC vermieden werden, sondern vor allem auch die weitere Verbreitung des Virus unterbunden werden [5]. Das Zuwarten über mindestens sechs Monate bis zum Therapiebeginn führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für weitere

Transmissionen und konterkariert so das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ausgegebene und dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) aufgenommene Ziel der Elimination des HC-Virus [6, 7].

Ungeachtet dessen wird entsprechend der hier zugelassenen und damit relevanten Indikation im Folgenden ausschließlich die CHC berücksichtigt.

Erreger

Bei HCV unterschied man lange Zeit insgesamt sieben verschiedene GT (HCV-GT 1-7), die sich weiter in 67 Subtypen, benannt mit Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge (beispielsweise HCV-GT 1a oder HCV-GT 2b), differenzieren [8]. HCV-GT 7 wurde 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert [8]; 2018 wurde bei vier aus Indien stammenden Patienten mit GT 8 ein weiterer GT entdeckt [9]; weder GT 7 noch GT 8 werden bisher in den aktuellen Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten berücksichtigt [1, 4, 5, 10]. Vor diesem Hintergrund wird auf die weitere Darstellung und Diskussion der HCV-GT 7 und 8 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).

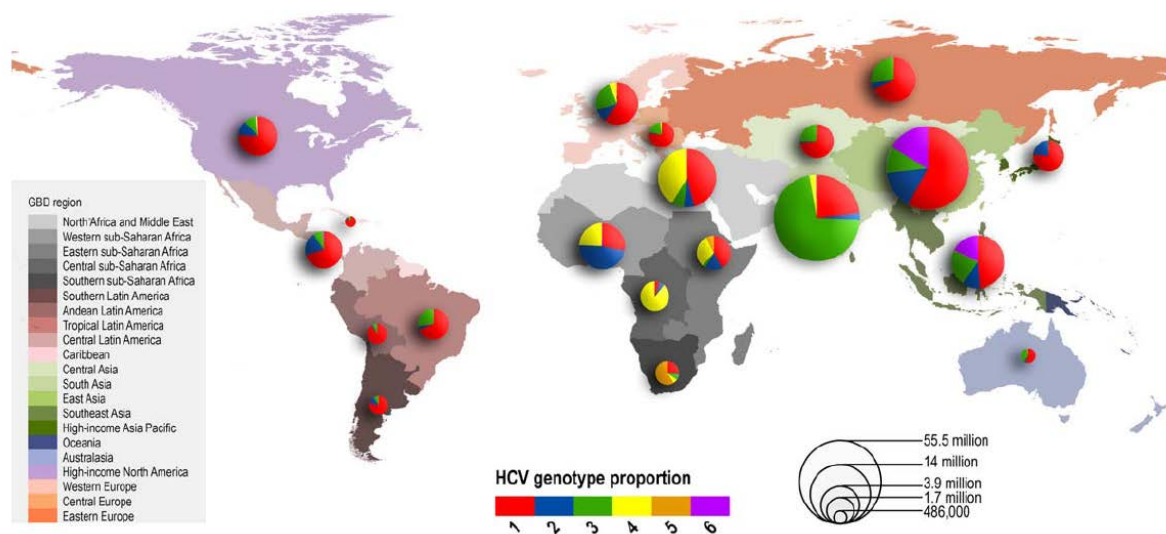


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [11]

HCV: Hepatitis C-Virus

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, wobei davon ungefähr ein Drittel der

HCV-Fälle in Ost-Asien vorkommen. Der geografisch ähnlich verteilte, zweithäufigste HCV-GT 3 tritt bei etwa 30,1% der Infizierten auf und kommt vor allem in Südasiens und einigen skandinavischen Regionen vor. Die HCV-GT 2 (primär Südostasien und Westafrika) und 4 (primär Nordafrika, Zentralafrika und 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 [11, 12]. GT-7 wurde bei einigen kongolesischen Migranten in Kanada nachgewiesen, GT-8 bei indischen Migranten [9, 13]. Erwartungsgemäß sind die häufigsten globalen HCV-GT auch bei Kindern und Jugendlichen die HCV-GT 1 und 3 [14].

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% [15]. Die HCV-GT 5 und 6 kommen nur bei 0,1% der HCV-Infizierten vor [16]. Ähnlich verhält es sich bei Kindern und Jugendlichen, bei denen HCV-GT 1 mit 73,6% ebenfalls am häufigsten vorkommt, gefolgt von HCV-GT 3 mit 14,7%, HCV-GT 2 mit 8,6% und HCV-GT 4 mit 3,1% [1, 17-21]

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 [22, 23]. 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 [10]. Ähnliche Zahlen zeigt eine deutsche Studie, durchgeführt in acht deutschen Städten mit 2.077 intravenös Drogenbrauchern, die eine HCV-Prävalenz von 42-75% aufweisen [24]. 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 [10, 25]. 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 – je nach Quelle – auf 1-10% [1, 10, 26-28], bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf ungefähr 10-36% geschätzt [1, 10]. Derzeit gibt es keine wirksame Präventionsmaßnahme, um eine prä- oder perinatale Mutter-Kind-Übertragung von HCV zu vermeiden [1, 10, 26-28]; 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, 28].

Der primäre Übertragungsweg bei 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 können [1]. Grundsätzlich besteht auch bei Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit einer spontanen Elimination des Virus [1], dabei hängt die Spontaneliminationsrate von Infektionsweg und Alter 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%); nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [14, 28, 29]. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausreichend ausgebildet ist [28, 29].

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]. Durch die Verfügbarkeit pangenotypischer und Viruslast-unabhängiger Therapien werden Therapieentscheidung und Therapiebeginn deutlich vereinfacht, da nunmehr weder die Bestimmung des Genotyps noch die Quantifizierung der Viruslast notwendig sind – lediglich der Zirrhosestatus beeinflusst noch die Wahl der Therapie(dauer) [4].

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

1. Personen mit erhöhten Transaminasen und/oder klinischen Zeichen einer Hepatitis beziehungsweise chronischen Lebererkrankungen oder einem hepatozellulären Karzinom (HCC),
2. Empfängern von Blut und Blutprodukten (vor 1992),
3. Transplantatempfängern (vor 1992),

4. Hämodialyse-Patienten,
5. Aktiven und ehemaligen intravenös/nasal Drogengebrauchern,
6. Insassen von Justizvollzugsanstalten,
7. Personen, die Tätowierungen oder Piercings tragen,
8. HIV- und/oder Hepatitis B-Virus (HBV)-Infizierten,
9. Haushaltsangehörigen beziehungsweise Sexualpartnern HCV-Infizierter,
10. Patienten mit Hochrisiko-Sexual-Praktiken und sexuell übertragbaren Infektionen,
11. Kindern von HCV-positiven Müttern,
12. Personen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit erhöhter HCV-Infektionsrate,
13. Personen mit beruflich bedingtem Infektionsrisiko,
14. 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 und beinhalten die Bestimmung der Transaminasen, Anti-HCV, quantitative HCV-RNA und Genotypisierung [1].

Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie

Aktuell liegt ein Beschlussentwurf des G-BA über eine Neufassung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie anlässlich der Einführung eines Screenings auf Hepatitis C vor [30]. Diese Richtlinie regelt seit 1989 die vertragsärztlichen Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Erkrankungen bei Frauen und Männern, insbesondere zum Inhalt der Gesundheitsuntersuchungen sowie zur Dokumentation und Auswertung und wurde im Jahr 2018 zuletzt aktualisiert [31]. Da der G-BA zu dem Ergebnis gekommen ist, dass ein HCV-Screening von Risikogruppen ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis erwarten lässt, soll es in die Richtlinie aufgenommen werden [32]. Risikogruppen für HC sind bestimmte Bevölkerungsgruppen, bei denen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko einer HCV-Infektion besteht. Für Deutschland wird ein Screening auf HC damit künftig insbesondere für folgende Risikogruppen (Erwachsene) empfohlen, unter anderem auf Grundlage der DGVS [1, 32]:

1. Injizierende Drogenabhängige,
2. Vor 1992 geborene Personen, bei denen bekannt ist oder nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass ihnen vor 1992 Blutprodukte verabreicht wurden,
3. Migrantinnen und Migranten der 1. und 2. Generation aus Ländern mit einer HCV-Prävalenz $\geq 2\%$,

4. Männer, die Sex mit Männern haben,
5. Personen, die eine Tätowierung oder ein Piercing unter nicht einwandfreien hygienischen Bedingungen, etwa von nicht-gewerblichen Anbietern erhalten haben,
6. Personen mit Hafterfahrung.

Die Aufnahme eines allgemeinen Screenings in die Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie wird derzeit diskutiert [33].

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) 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 HCC [34]. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose- respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6%, andere Quellen geben maximal 10% bis zum Erreichen des Erwachsenenalters an [1, 35].

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 [36]. 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 [37]. Schlussendlich sind verschiedene endogene und exogene Trigger für die pathologischen Veränderungen der Leber bei der HCV-Infektion verantwortlich; die Pathogenese ist multifaktoriell [34, 36].

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) [38, 39]. 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 [40, 41]. Neben der Leber-assoziierten Mortalität ist bei zirrhotischen Patienten auch die nicht-Leber-assoziierte Mortalität erhöht [42].

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 [43].

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, 27, 44]. 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 [45].

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 [46]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. [47], Batts und Ludwig [48], Ishak et al. [49] sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) [50]. Die am häufigsten angewendeten Scoring-Systeme sind der METAVIR- und der Ishak-Score. Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard in

der Diagnostik, da es sich jedoch um ein invasives Verfahren handelt, besteht ein gewisses Risiko für die Patienten. Mittlerweile werden daher vermehrt auch bildgebende Verfahren (z. B. Ultraschall-Elastographie) oder die Bestimmung indirekter (z. B. Alanin-Aminotransferase) oder direkter Marker (Moleküle, welche aus der extrazellulären Matrix oder aus Sternzellen freigesetzt werden, z. B. Hyaluronsäure oder α 2-Makroglobulin) aus dem Blut eingesetzt, um die Lebererkrankung zu beurteilen [51].

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 SVR, können 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 Kinder von 3 bis <12 Jahren mit einer chronischen HCV-GT 2- oder 3-Infektion.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Das 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 [6]. 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-assoziiertes Virusvarianten und Vorbehandlung.

Therapeutischer Bedarf

Durch die Zulassung der DAA, und damit die Existenz Interferon (IFN)- und größtenteils auch RBV-freier Therapien, hat sich die Behandlungssituation für erwachsene und jugendliche

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 und Jugendliche unabhängig von GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und kurzen (zumeist 8/12 Wochen) Therapie geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus PEG-IFN+RBV für Erwachsene und Jugendliche nunmehr vollständig obsolet und die DGVS konstatiert 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“ [1]. Auch nach Auffassung des G-BA entspricht eine Therapie mit PEG-IFN+RBV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, was unter anderem bei der Festlegung der zVT im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis <18 Jahre) deutlich wird. Als zVT wurden anstelle von PEG-IFN+RBV ausschließlich die zuvor im Anwendungsgebiet als erste zugelassenen DAA Ledipasvir (LDV)/SOF und SOF in Kombination mit RBV festgelegt [52].

Anders als bei den Erwachsenen und Jugendlichen sind die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder bis anhin noch immer mehr als limitiert: Zugelassen für diese Population in Deutschland ist bisher nach wie vor nur die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-IFN+RBV [1]; dabei liegt die Therapiedauer bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom HCV-GT bei bis zu 52 Wochen [53-55]. Trotz Zulassung stellt die Therapie aus PEG-INF+RBV in der vorliegenden Population nicht den Standard dar. Die EASL sowie die WHO empfehlen vor allem aufgrund der Gefahr von Wachstumsverzögerungen unter einer PEG-IFN+RBV-Therapie bei Kindern unter 12 Jahren, die Therapie – außer beispielsweise beim Vorliegen einer Leberzirrhose oder HCC – so lange hinaus zu zögern, bis eine DAA angewendet werden kann [4, 10].

Zusammenfassend wurden mit der Zulassung der DAA bei den Erwachsenen und Jugendlichen 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 therapienaive Kinder 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 Kinder mit einer HCV-GT 2-Infektion oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, gibt es überhaupt keine zugelassene Therapieoption. Für therapienaive HCV-GT 3-Patienten mit Zirrhose sowie für therapieerfahrene HCV-GT 3-Patienten ist zwar seit Juli 2020 die Kombination aus LDV/SOF und RBV über 24 Wochen zugelassen [56]; die einzige zugelassene Therapieoption für therapienaive Kinder mit HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose ist jedoch nach wie vor PEG-IFN+RBV. Bei Kindern besteht somit ein entscheidender therapeutischer Bedarf an Therapien mit einem deutlich verbesserten Nebenwirkungsprofil, dies insbesondere bei Kindern 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 [57-60]. Im Nutzenbewertungsverfahren zur Erstzulassung von SOF bei erwachsenen Patienten hat der G-BA für die Kombination aus SOF+RBV im HCV-GT 2 bei therapie-naiven Patienten einen beträchtlichen sowie bei therapieerfahrenen Patienten einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT PEG-IFN+RBV als belegt angesehen; bei Patienten mit einer HCV-GT 3-Infektion (therapie-naiv und therapieerfahren) 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) [61]. Infolgedessen wurde SOF+RBV konsequenterweise anstelle von PEG-IFN+RBV für die HCV-GT 2 und 3 als zVT festgelegt. Seit der Erweiterung der Zulassung am 14. September 2017 steht SOF auch für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion vom GT 2 oder 3 zur Verfügung, mit der Zulassungserweiterung von Glecaprevir/Pibrentasvir am 13. März 2019 ist seit einigen Monaten eine weitere Therapieoption für diese Population verfügbar [62, 63].

Mit der Erweiterung der Zulassung von SOF auf Kinder ab einem Alter von 3 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion steht nun das erste² für diese Patientenpopulation zugelassene DAA-Regime zur Verfügung, mit dem die gleichen erheblichen Verbesserungen erzielt werden können wie bei den Jugendlichen und Erwachsenen. Mit SOF können bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapie von nur 12/24 Wochen nun erstmals im Grunde alle Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren geheilt werden – somit deckt die Erweiterung der Zulassung von SOF auf Kinder einen erheblichen medizinischen Bedarf und stellt eine dramatische Verbesserung der therapeutischen Optionen für diese Patientenpopulation dar.

Dies ist besonders relevant, da die Infektion ohne Therapie sehr häufig einen chronischen Verlauf nimmt, der nach Jahren oder auch Jahrzehnten eine Leberzirrhose oder ein HCC verursachen kann. Da kein Impfstoff existiert und Deutschland sich den Eliminationszielen viraler Hepatitis der WHO bis zum Jahr 2030 verschrieben hat, sollte frühzeitig allen Patienten der Zugang zu einer Behandlung ermöglicht werden [6, 64].

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 Fachinformation zugelassen ist.

² Seit Juli 2020 steht LDV/SOF für Kinder mit einer HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne, mit kompensierter oder mit dekomensierter Zirrhose sowie nach Lebertransplantation und für Kinder mit einer HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zur Verfügung [56].

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für HCV-Infektionen bestehen in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) Labor- und Arztmeldepflichten [65]. Dennoch ist die Bestimmung der HC-Inzidenz methodisch schwierig, da es sowohl labordiagnostisch als auch klinisch kaum möglich ist, akute und chronische HCV-Infektionen ohne zusätzliche Informationen sicher zu unterscheiden [64]. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 75%) und normalerweise auch in der Kindheit verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen [66], wodurch sie häufig unbemerkt bleibt oder erst viele Jahre nach dem eigentlichen Infektionszeitpunkt aufgrund der dann vorliegenden Symptomatik diagnostiziert wird [64, 67]. Entsprechend umfasst die Gesamtheit der übermittelten Fälle einen erheblichen Anteil bereits chronischer HC-Fälle gemäß derzeitiger 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 [64], 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 Neuinfektionen sind, werden als Neuinfektionen gemeldet) führen kann.

Mit der Verfügbarkeit der DAA seit dem Jahr 2014 hat sich die Behandlung von HCV-Infektionen und in der Folge auch die Epidemiologie drastisch verändert. Die Falldefinition wurde dieser neuen Situation angepasst und zum 1. Januar 2015 dahingehend geändert, dass nur noch Fälle mit direktem Erregernachweis (Nukleinsäure-Nachweis oder HCV-Core-Antigennachweis), also einer aktiven HCV-Infektion, an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt werden. Davor wurden auch Fälle mit indirektem Erregernachweis eingeschlossen, der direkte HCV-Core-Antigennachweis war jedoch nicht gültig für die Laborbestätigung. Für das Meldejahr 2016 wurden noch 21% der Fälle (929/4.447) nach der alten Falldefinition übermittelt. Für das Meldejahr 2017 wurden jedoch nahezu alle Fälle (4.696/4.802; 97,8%) gemäß der Falldefinition von 2015 übermittelt, für das Meldejahr 2018 waren es 99,7% der Fälle (5.871/5.891) [65].

Am 25. Juli 2017 trat ergänzend das Gesetz zur Modernisierung der epidemiologischen Überwachung übertragbarer Krankheiten in Kraft. Diese IfSG-Änderung hat die Meldepflicht für Laborleiter auf alle HCV-Nachweise ausgedehnt, unabhängig vom klinischen Bild (symptomatisch oder asymptomatisch) und Stadium (akut oder chronisch). Allerdings müssen die Nachweise auf ein Vorhandensein des Erregers beim Menschen gerichtet sein, also auf eine aktive (virämische) akute oder chronische HCV-Infektion hinweisen [65]. Durch diese

Änderungen und da aufgrund der über die letzten Jahre deutlich verbesserten Therapieoptionen davon auszugehen ist, dass die Diagnostik in den meisten Fällen vollständig bis zum direkten Erregernachweis durchgeführt und somit alle Fälle erfasst werden, wird eine Annäherung an die wahre Inzidenz von Neudiagnosen ermöglicht [64].

Aufgrund der Änderung der Falldefinition 2015 und der IfSG-Änderung 2017 sind die übermittelten Fallzahlen nur bedingt mit den Fallzahlen der Vorjahre vergleichbar, so dass Trendauswertungen nur mit Einschränkungen möglich sind [64].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung [68, 69]. 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 der 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 [29, 44, 67, 70]. 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 [29]. Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CHC bei Kindern 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 [71]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [68, 69, 72-75]. Das RKI geht von einer Prävalenz von 0,3% (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,1-0,5%) aus, betont dabei jedoch, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist [71], weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind. So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [68, 69] 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% (davon 68% mit HCV-RNA-Prävalenz) [76], bei Konsumenten intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-Antikörper-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [77] berichtet. Laut RKI wird eine Datenerhebung in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (Studie zur Gesundheit und Ernährung in Deutschland, GErn) vorbereitet und sollte ursprünglich 2019 beginnen [71].

Unter Berücksichtigung der Angaben in diesen Publikationen zur deutschen Allgemeinbevölkerung [68, 69, 72-75] 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% [14, 29, 45, 70, 78], 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 [67].

In industrialisierten Ländern wird HCV bei Kindern und Jugendlichen primär vertikal übertragen. Eine parenterale Übertragung ist heute insgesamt selten [29, 70, 78], wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine gewisse Rolle spielen [66]. Die Prävalenz der HCV-Infektion unter schwangeren Frauen in industrialisierten Ländern liegt vergleichbar mit der Gesamtpopulation zwischen 0,16-0,53% [29]. In Abhängigkeit von Methodik und untersuchter Population variieren die Aussagen von Studien zur Häufigkeit der vertikalen Infektion, jedoch wird das durchschnittliche Risiko auf 1-10% [1, 10, 26-28] und bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf ungefähr 10-36% geschätzt [1, 10]; eine effektive Präventionsmaßnahme existiert nicht [10, 26-28].

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung für HCV-infizierte Jugendliche wurde eine HCV-Antikörper-Prävalenz von 0,4% in Deutschland zugrunde gelegt (Spanne: 0,05-0,8%). Unsicherheiten ergaben sich dabei aus der fraglichen Übertragbarkeit des Anteils von Erwachsenen auf Jugendliche [79, 80]. Diese Unsicherheiten bestehen auch für die Altersgruppe der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet. Des Weiteren wurden in den Jahren 2004-2019 nur sehr wenige HCV-Fälle bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren an das RKI gemeldet, so dass eine HCV-Prävalenz von 0,4% bei Kindern ebenso überschätzt sein dürfte wie für Jugendliche [79, 80].

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der gesetzlichen Meldepflicht nach § 7 IfSG die neudiagnostizierten Patienten weitgehend vollständig erfasst werden. Unter dieser Voraussetzung und um die Unsicherheiten bezüglich der Population der HCV-infizierten Kinder gering zu halten, wird für das vorliegende Dossier die Prävalenz der Erkrankung bei Kindern (3 bis <12 Jahre) anhand der an das RKI gemeldeten Fälle abgeleitet. Dieses Vorgehen wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA als nachvollziehbar und plausibel angesehen [52, 81]. Die Daten basieren auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen in den Altersgruppen, die ab 2020 für eine Therapie mit SOF in Frage kommen. Dies umfasst alle Patienten, die in den Jahren von 2009 bis 2019 in den relevanten Altersgruppen gemeldet wurden und somit im Jahr 2020 zur Zielpopulation (im Alter von 3 bis <12 Jahren) zählen. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 153 Patienten [82]. Diese Zahl wird als Untergrenze der zu betrachtenden Population herangezogen.

In den Jahren 2009 bis 2019 (Stand: 3. April 2020) wurden zusätzlich 96 Fälle mit unbekanntem Alter an das RKI gemeldet. Unter Berücksichtigung dieser Fälle (unter der Annahme, dass alle zur Zielpopulation gezählt werden können) ergibt sich eine Obergrenze von 249 Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2020 in die relevante Altersgruppe (3 bis <12 Jahre) fallen.

Spontanheilungen, erfolgreich therapierte Patienten und Todesfälle werden nicht berücksichtigt und können somit zu einer Überschätzung der Population führen. Eine spontane Viruselimination ist nach dem 4. Lebensjahr nach vertikaler Ansteckung (der wesentliche Infektionsweg bei Kindern und Jugendlichen) äußerst unwahrscheinlich [1, 14, 28, 29]. Somit ist eine Spontanheilung bei der Mehrzahl der Patienten in der relevanten Altersgruppe nicht zu erwarten. Die Wahrscheinlichkeit von Todesfällen in dieser Altersgruppe wird ebenfalls als sehr gering eingeschätzt und erfolgreich therapierte Patienten sind aufgrund der fehlenden Standardtherapie nur in geringem Maße wahrscheinlich. Trotz Zulassung stellt die Therapie aus PEG-INF+RBV in der vorliegenden Population nicht den Standard dar. Die EASL sowie die WHO empfehlen vor allem aufgrund der Gefahr von Wachstumsverzögerungen unter einer PEG-IFN+RBV-Therapie bei Kindern unter 12 Jahren, die Therapie – außer beispielsweise beim Vorliegen einer Leberzirrhose oder HCC – so lange hinaus zu zögern, bis eine DAA angewendet werden kann [4, 10].

Der Einfluss dieser Faktoren wird entsprechend in der hier zu betrachtenden Population als gering eingestuft und steht den noch nicht diagnostizierten Fällen gegenüber, die zu einer Unterschätzung der Population führen können. Durch die Berücksichtigung aller gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter wird ein Teil dieser Unsicherheit adressiert. Es wird davon ausgegangen, dass unter Berücksichtigung dieser Unsicherheiten die verwendete Spanne aus Unter- und Obergrenze eine gute Annäherung darstellt.

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% [15, 16]. Für die HCV-GT 5 und 6 werden nur die Angaben von jeweils 0,1% aus der Studie von Hüppe et al. 2008 [16] berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass diese beiden Patientengruppen in der Studie von Hüppe et al. 2016 [15] aufgrund der insgesamt geringeren Patientenzahl nicht repräsentativ vertreten sind.

Für die Verteilung der einzelnen HCV-GT bei Kindern werden die Angaben von Sarrazin et al. 2018 herangezogen [1]. Analog zur Situation bei den Erwachsenen ist HCV-GT 1 am häufigsten (73,6%), gefolgt von HCV-GT 3 (14,7%), HCV-GT 2 (8,6%) und HCV-GT 4 (3,1%). Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen in dieser Population kaum Daten vor, aber auch hier kann von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen werden.

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) wurden für das Jahr 2018 insgesamt 12 Fälle und für 2019 9 Fälle von erstdiagnostizierter HC bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,18 und 0,13 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [82].

Für die Population der Kinder gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Im Jahr 2017 war die Inzidenz bei weiblichen Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren mit 0,19 zwar doppelt so hoch wie bei den männlichen Kindern mit 0,09, 2018 lag sie aber bei den männlichen Kindern fast fünfmal höher als bei den weiblichen [82].

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 die 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 [83]. Daher lassen Migrationsbewegungen (Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [84]. Hierbei ist auch die aktuell hohe Zuwanderung von Ausländern nach Deutschland zu berücksichtigen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom 16. Juli 2019 wurde bis zum Jahresende 2018 der Zuzug von knapp 1,6 Millionen (davon ca. 1,4 Millionen mit ausländischem Pass) und Wegzug von rund 1,2 Millionen Personen (ca. 920.000 mit ausländischem Pass) registriert. Die Nettozuwanderung in 2018 ist gegenüber 2017 leicht zurückgegangen. Der Wanderungsüberschuss ist auf die Zuwanderung ausländischer Personen zurückzuführen; für Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit besteht ein negativer Wanderungssaldo von 60.000 Personen [85].

Seit September 2015 werden bei neu diagnostizierten HCV-Fällen bei asylsuchenden Personen zusätzliche Angaben wie das Geburtsland erfasst. Von den im Jahr 2017 übermittelten 4.798 Fällen von erstdiagnostizierter HC wurden 173 Personen (3,6%) als asylsuchend übermittelt. Im Vorjahr lag der Anteil bei 5,8% (252 Fälle) [71]. Bei 81,5% dieser Fälle liegen Angaben zum Geburtsland vor, darunter waren beispielsweise Georgien (13,5%), Pakistan (11,3%) und die Russische Föderation (10,6%). Bei allen drei Ländern handelt es sich um Länder mit einer hohen HCV-Prävalenz [71].

In den deutschen bevölkerungsbezogenen Surveys sind Personen mit Migrationshintergrund bisher nicht repräsentativ vertreten, es laufen jedoch Vorbereitungen, um bei zukünftigen Studien diese Personen besser zu erreichen und einzuschließen. Die HCV-Prävalenz kann daher

derzeit nur Studien in unterschiedlichen Settings (Asylsuchende, Patienten, die in Rettungsstellen behandelt werden oder Personen, die beim Hausarzt eine medizinische Gesundheitsuntersuchung durchführen lassen) entnommen werden und liegt dort zwischen 0,4 und 2,3% [65]. Mit Hilfe eines systematischen Reviews und einer 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 [86, 87]. 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 ≤ 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 ≤ 18 Jahren 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 Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren erhoben wurden. Da jedoch diese Prävalenz nicht sehr unterschiedlich zu der für Deutschland geschätzten Prävalenz in der Population der Kinder ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Prävalenz in dieser Population aufgrund der Zuwanderung in den nächsten Jahren steigen wird.

Im Zusammenhang mit einer Einführung des Screenings auf Hepatitis C im Rahmen der vertragsärztlichen Gesundheitsuntersuchung zur Früherkennung von Erkrankungen bei Frauen und Männern ist davon auszugehen, dass es in der Folge zu einer Erhöhung der Fallzahlen kommt. Ähnliches wurde beispielsweise auch für das Melanom beschrieben: So haben seit dem Jahr 2008 gesetzlich Versicherte ab einem Alter von 35 Jahren alle zwei Jahre Anspruch auf eine Hautuntersuchung durch entsprechend qualifizierte Haus- und Hautärzte. Durch die Einführung des Hautkrebscreenings konnte ein weiterer Anstieg der Erkrankungsraten verzeichnet werden [88]. Für HCV geht das RKI aktuell von einer HCV-Prävalenz von 0,3% aus, betont dabei jedoch, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist, weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind [71]. Durch eine vermehrte Testung auf HCV im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung wird es zu mehr Diagnosen vorher unentdeckter Infektionen und in der Folge zu einer scheinbaren Zunahme der Prävalenz kommen. Auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren sollte das Screening nur geringe Auswirkungen haben, da diese Population in den Risikogruppen nicht oder nur sehr wenig vertreten ist. Selbst wenn die im Moment zur Diskussion stehende Ausweitung des Screenings auf alle Personen erfolgt, würde dies nur die Population ab 35 Jahren betreffen.

Gründe für eine mögliche Abnahme der Prävalenz:

Aufgrund der in den letzten Jahren erfolgten Zulassungen hochwirksamer und sehr verträglicher DAA ist von einer aus der Heilung der Patienten resultierenden Abnahme der Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung auszugehen [68].

Nach der Zulassung von SOF+RBV für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion², für die bisher 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 existieren wird, die noch nicht diagnostiziert sind und entsprechend auch keine Therapie beginnen. Wie bereits erwähnt, soll jedoch in Zukunft ein derartiges HCV-Screening-Programm von Risikopopulationen in die Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie aufgenommen werden [30, 32]. Die dadurch kurzfristig verursachte scheinbare Zunahme der Prävalenz wird durch die anschließende Therapie dieser HCV-Infizierten in der Folge wieder abnehmen und in Zukunft durch die Verminderung des HCV-Transmissionsrisikos, respektive der Transmissionsraten zu einer weiteren Abnahme der Prävalenz führen. Es ist davon auszugehen, dass das Screening (unabhängig vom endgültigen Geltungsbereich) im Falle auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren nur geringe Auswirkungen haben wird, da die Altersgruppe nicht umfasst wird. Langfristig kann von einer Abnahme der Prävalenz ausgegangen werden, da durch die vermehrte Testung und anschließende Behandlung von Risikogruppen das Transmissionsrisiko auch für diese Population abnimmt.

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 und der Einführung des HCV-Screenings keine Zunahme der Prävalenz in der Zielpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren zu erwarten ist, sondern durch Senkung des Transmissionsrisikos langfristig eher eine Abnahme.

Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz

Für das Jahr 2018 wurden insgesamt 5.900 HC-Fälle übermittelt (bundesweite Inzidenz: 7,12 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner). Dies entspricht im Vergleich zu 2017 (5,8 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner) einem Anstieg um 23% [64]. Der Anstieg der HC-Fallzahlen im Jahr 2017 versus Vorjahr wurde hauptsächlich durch erhöhte Fallzahlen im letzten Halbjahr verursacht, wahrscheinlich hauptsächlich aufgrund der IfSG-Novellierung vom Juli 2017. Seit diesem Zeitpunkt ist jeder labordiagnostische Nachweis von HCV meldepflichtig, so dass alle diagnostizierten aktiven (akuten oder chronischen) Infektionen erfasst werden, es sei denn, der Nachweis war bereits gemeldet worden und es sind keine neuen Erkenntnisse hinzugekommen. Eine weitere Ursache kann eine verstärkte Testung und Fallfindung sein, bedingt durch verbesserte Therapiemöglichkeiten der HCV-Infektion. Des

Weiteren könnten auch mögliche Doppel- und Mehrfachmeldungen zur beobachteten Zunahme der HCV-Meldeinzidenz beigetragen haben; in der Praxis gestaltet es sich als sehr schwierig zu prüfen, ob die Infektion bereits bekannt ist, insbesondere auch durch die vor 2017 bestehende Löschvorschrift personenbezogener Daten drei Jahre nach Anlegen des Falls [64, 65].

Die für die Population der Kinder für das Jahr 2018 und 2019 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (12 und 9) und deren Inzidenz (0,18 und 0,013/100.000 Einwohner) [82] folgt keinem erkennbaren Trend (Abbildung 2 und Tabelle 3-3).

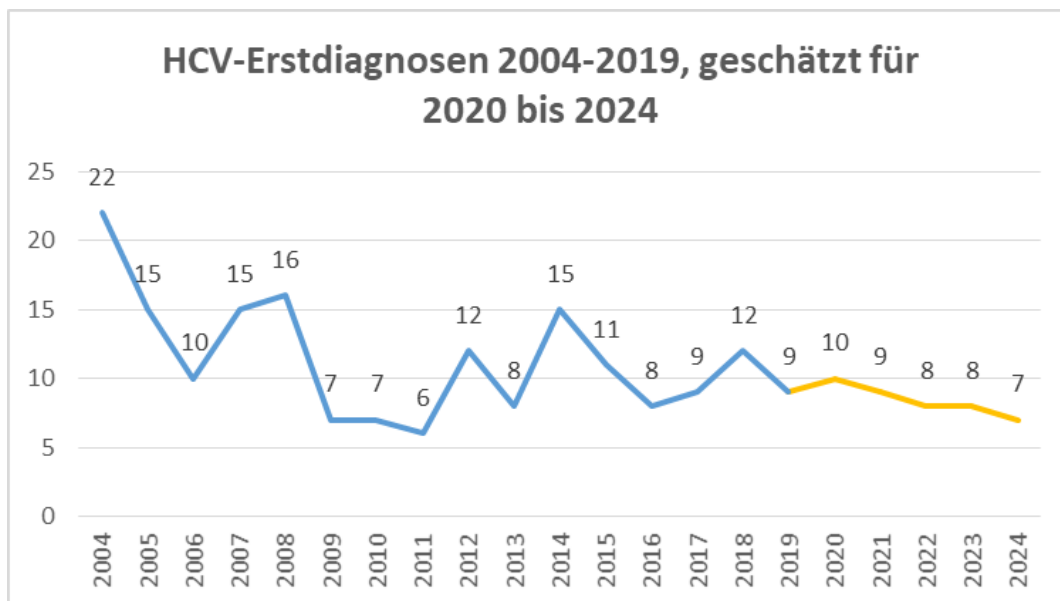


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2019, geschätzt für 2020 bis 2024 für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren

Quelle: [82] (2004 bis 2019), 2020 bis 2024 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. In Zukunft soll ein derartiges HCV-Screening-Programm von Risikopopulationen in die Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie aufgenommen werden [30, 32] und es ist zu erwarten, dass es durch vermehrte Testung und Diagnostik vorher unentdeckter Infektionen zu einer Zunahme der Inzidenz kommt. Allerdings steht zu vermuten, dass das verstärkte Screening von Risikopopulationen im Falle auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren nur geringe Auswirkungen haben dürfte, da diese Population in den Risikogruppen nicht oder nur sehr wenig vertreten ist. Eine weitere Ursache für eine Zunahme der Inzidenz kann sein, dass auch aufgrund der mittlerweile zugelassenen und empfohlenen direkt antiviralen

medikamentösen Behandlungsoptionen der HC mehr Patienten getestet werden, weil die medikamentöse Heilung der bisher zurückhaltend behandelten HCV-Infektion nun möglich ist und zunehmend zum Einsatz kommen wird [89]. Dies dürfte nach der Zulassung von SOF+RBV auch auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren zutreffen, für die bisher² nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war.

Die aktuell wieder erhöhte Meldeinzidenz ist wahrscheinlich hauptsächlich auf die IfSG-Novellierung vom Juli 2017 zurückzuführen. Für eine bessere Interpretation der gestiegenen Fallzahlen empfiehlt das RKI eine Analyse möglicher Doppelmeldungen [65].

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, insbesondere auch in den Risikogruppen, 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.

Nach Einschätzung des RKI vom 7. Dezember 2015 war aufgrund der Änderung der Falldefinition in den kommenden Jahren mit einem Rückgang der Fallzahlen zu rechnen [90], was im Folgejahr bereits abgebildet wurde [91, 92]. Seit dem zweiten Halbjahr 2017, mit der IfSG-Novellierung, sind die Fallzahlen allerdings wieder angestiegen [64]. Für eine bessere Interpretation der gestiegenen Fallzahlen empfiehlt das RKI eine Analyse möglicher Doppelmeldungen [65].

Das RKI weist darauf hin, dass aufgrund der Änderung der Falldefinition 2015 und der IfSG-Änderung 2017 die übermittelten Fallzahlen nur bedingt mit den Fallzahlen der Vorjahre vergleichbar sind, so dass Trendauswertungen nur mit Einschränkungen möglich sind [64].

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

Tabelle 3-3: Gemeldete (2004 bis 2019) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2020 bis 2024

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen bei Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)
2004	22 (9.045)
2005	15 (8.318)
2006	10 (7.535)
2007	15 (6.897)
2008	16 (6.265)
2009	7 (5.508)
2010	7 (5.312)
2011	6 (5.048)
2012	12 (5.003)
2013	8 (5.175)
2014	15 (5.890)
2015	11 (4.992)
2016	8 (4.449)
2017	9 (4.803)
2018	12 (5.898)
2019	9 (5.941)
2020	10 (4.232)
2021	9 (4.232)
2022	8 (4.232)
2023	8 (4.232)
2024	7 (4.232)

Quellen: [82, 93]; 2020 bis 2024 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.

Aktuell liegt ein Beschlussentwurf des G-BA über eine Neufassung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie anlässlich der Einführung eines Screenings auf Hepatitis C vor, da der G-BA zu dem Ergebnis gekommen ist, dass ein HCV-Screening von Risikogruppen ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis erwarten lässt [30, 32]. Nach der

Aufnahme des Screenings für Risikopopulationen in die Gesundheitsuntersuchung ist in der Folge mit einem Anstieg der Inzidenz, respektive Prävalenz zu rechnen; entsprechend noch höher im Falle einer Ausweitung des Screenings auf alle Personen ab einem Alter von 35 Jahren. Allerdings handelt es sich hierbei dann nicht um einen realen Anstieg auf Basis von Neuinfektionen, sondern um eine Folge des vermehrten Testens. Es ist jedoch davon auszugehen, dass das Screening im Falle auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren nur geringe Auswirkungen haben wird, da diese Population in den Risikogruppen nicht oder nur sehr wenig vertreten ist.

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 Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{a, b}	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^{a, b}
Sovaldi [®] wird zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer chronischen HCV-GT 2- oder 3-Infektion angewendet	Gesamtpopulation: 35-58	Gesamtpopulation: 30-50
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder 3.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion indiziert. Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen in den Altersgruppen, die ab 2020 für eine Therapie mit SOF in Frage kommen [82, 94]. Die Zahl der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nur geschätzt werden.

HCV-GT 2-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben wird von 8,6% der Patienten ausgegangen [1], die eine HCV-GT 2-Infektion haben, wodurch sich die Zielpopulation auf 13-21 Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren beläuft.

HCV-GT 3-Infektion

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben wird von 14,7% der Patienten ausgegangen [1], die eine HCV-GT 3-Infektion haben, wodurch sich die Zielpopulation auf 22-37 Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren beläuft.

Es verbleibt somit eine theoretische Anzahl von insgesamt 35-58 Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren in der Zielpopulation, die eine HCV-GT 2- oder 3-Infektion aufweisen und entsprechend der Zulassung mit SOF behandelt werden können.

Legt man 73.053.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2019 (Stand März 2020) gesetzlich krankenversichert waren [95], und eine Bevölkerungszahl von 83.200.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2019 zugrunde [96], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,8% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

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

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation^{a, b}	
Anzahl der Kinder mit einer HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	153-249
Gesamt 35-58	
Anzahl der Kinder mit ein HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Gesamt 35-58
GT 2: 8,6%	13-21
GT 3: 14,7%	22-37
Anzahl der GKV-versicherten Kinder mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose (87,8%)	Gesamt 30-50
GT 2:	11-18
GT 3:	19-32
a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. b: 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	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM)

Bezeichnung der Therapie (zbAM)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ^{a,b}
SOF (bewertet in Kombination mit RBV)	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit chronischer HCV-GT 2 oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose	erheblich	30-50
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Die Angaben beziehen sich auf alle Patienten mit CHC vom GT 2 oder 3.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 der Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind, begründet sich wie folgt:

Die Berechnung der Anzahl der Patienten basiert auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen in den Altersgruppen, die ab 2020 für eine Therapie mit SOF in Frage kommen (siehe Abschnitt 3.2.4). Diese Patienten können gemäß Zulassung eine Therapie mit SOF in Kombination mit RBV beginnen.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [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] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology. 2018;69(2):461-511.
- [5] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSAs Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [6] 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.

- [7] World Health Organisation. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending Viral Hepatitis. June 2016.
- [8] 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.
- [9] Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, et al. Identification of a Novel Hepatitis C Virus Genotype From Punjab, India: Expanding Classification of Hepatitis C Virus Into 8 Genotypes. *The Journal of infectious diseases*. 2018 Oct 20;218(11):1722-9.
- [10] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [11] 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.
- [12] Daw MA, El-Bouzedi AA, Ahmed MO, Dau AA, Agnan MM, Drah AM. Geographic integration of hepatitis C virus: A global threat. *World journal of virology*. 2016 Nov 12;5(4):170-82.
- [13] Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *Journal of clinical microbiology*. 2015 Mar;53(3):967-72.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.

- [22] 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.
- [23] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2016 Jun;19(2):83-95.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss. *Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie anlässlich der Einführung eines Screenings auf Hepatitis C*. Stand: 27. Juni 2019.
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 24. August 1989*. Stand: 19. Juli 2018.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (GU-RL): Neufassung der GU-RL anlässlich der Einführung eines Screenings auf Hepatitis C*. Stand: 27. Juni 2019.
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. *Abschlussbericht Neufassung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie mit Integration der Richtlinie Ultraschallscreening auf Bauchaortenaneurysmen*. 2019.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.

- [37] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.
- [38] 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.
- [39] Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016 Feb;3(1):3-14.
- [40] 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.
- [41] Perri GA, Khosravani H. Complications of end-stage liver disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016 Jan;62(1):44-50.
- [42] 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.
- [43] Tang L, Marcell L, Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:29.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995 Dec;19(12):1409-17.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] von Eckardstein A. Laboratory diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. *LaboratoriumsMedizin*. 2015 01/16;38.
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre). 17. Oktober 2019.
- [53] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation PegIntron® 50 µg/80 µg/100 µg/120 µg/150 µg Clearclick® Fertipen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: Juli 2015.
- [54] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Februar 2019.

- [55] Roche Registration GmbH. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze und 135/180 Mikrogramm Fertigen (Peginterferon alfa-2a). Stand der Information: März 2018.
- [56] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2020.
- [57] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [58] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [59] 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.
- [60] Sarrazin C, Zimmermann T, Backmund M, Berg T, Buggisch P, Cornberg M, et al. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C – Dezember 2016.
- [61] 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. 17. Juli 2014.
- [62] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: April 2020.
- [63] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
- [64] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Datenstand: 1. März 2019.
- [65] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. Hepatitis-C-Melddaten nach IfSG, 2016-2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. 25. Juli 2019.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch 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.
- [70] 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.
- [71] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2017. 19. Juli 2018.

- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [78] 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.
- [79] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 563. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 13. November 2017.
- [80] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 582. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 11. Januar 2018.
- [81] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 792. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 11. Juli 2019.
- [82] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2001-2019 bei Kindern. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 14. Mai 2020).
- [83] European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. 2010.
- [84] 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.
- [85] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 271 vom 16. Juli 2019 – Zuwanderung 2018: Deutschland wächst um 400.000 Menschen. 2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/07/PD19_271_12411.htm (aufgerufen am: 11. September 2019).
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, November 2016.
- [89] Robert Koch-Institut. Hepatitis C: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Infektionsschutzgesetz und Meldewesen. Stand: Januar 2018. URL: http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html (aufgerufen am: 11. September 2019).
- [90] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [91] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [92] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [93] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2004-2019. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 14. Mai 2020).
- [94] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation für SOF. 2020.
- [95] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF20 Bund. Stand: März 2020.
- [96] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2019 für Deutschland. Variante 2: Bevölkerungsminimum (G2L2W2). 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2> (aufgerufen am: 14. Mai 2020).

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zbAM				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2	SOF: 1x täglich RBV: 2x täglich SOF+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF: 84 d RBV: 84 d
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 ^a oder 3	SOF: 1x täglich RBV: 2x täglich SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
zVT				
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 oder 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: Bei einer HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>d: Tage; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle in Tabelle 3-7 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet [1, 2].

Angaben zum Behandlungsmodus von SOF in Kombination mit RBV

Gemäß Fachinformationen wird die Therapie von Kindern ab 3 Jahren mit SOF in Kombination mit RBV durchgeführt [1].

Die Dauer der Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV beträgt bei Kindern ab 3 Jahren mit einer HCV-GT 2-Infektion gemäß Fachinformationen 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Es kann erwogen werden, die Dauer der Therapie mit SOF in Kombination mit 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 28 B (IL28B)-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren. Bei einer HCV-GT 3-Infektion erfolgt die Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV über eine Zeitspanne von 24 Wochen [1].

Die Therapie erfolgt jeweils durch täglich einmalige Gabe von SOF sowie zweimalige Gabe von RBV [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zbAM			
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2	SOF: 1x täglich RBV: 2x täglich SOF+RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 ^a oder 3	SOF: 1x täglich RBV: 2x täglich SOF+RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen (168 d)
zVT			
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 oder 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: Bei einer HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>d:Tage; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zbAM				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 Wochen	Kinder, HCV-GT 2	SOF: 84 d RBV: 84 d	SOF: 150-400 mg/Tag ^a RBV: 240-640 mg/Tag ^b	SOF: 12.600-33.600 mg RBV: 20.160-53.760 mg
	- 3-<12 Jahre, <17 kg		SOF: 150 mg/Tag RBV: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag	SOF: 12.600 mg RBV: 20.160 mg
	- 3-<12 Jahre, ≥17-35 kg		SOF: 200 mg/Tag RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag <i>Maximale Dosierung:</i> 7 mL morgens. und 6 mL abends =13 mL/Tag =520 mg/Tag	SOF: 16.800 mg RBV: 20.160-43.680 mg

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	- 3-<12 Jahre, ≥35 kg		SOF: 400 mg/Tag RBV: <i>Minimale Dosierung (35kg):</i> 7 mL morgens/ 6 mL abends =13 mL/Tag =520 mg/Tag <i>Maximale Dosierung:</i> 8 mL (morgens/abends) =16 mL/Tag =640 mg/Tag	SOF: 33.600 mg RBV: 43.680-53.760 mg
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	Kinder, HCV-GT 2 ^c oder 3	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF: 150-400 mg/Tag ^a RBV: 240-640 mg/Tag ^b	SOF: 25.200-67.200 mg RBV: 40.320-107.520 mg
	- 3-<12 Jahre, <17 kg		SOF: 150 mg/Tag RBV: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag	SOF: 25.200 mg RBV: 40.320 mg
	- 3-<12 Jahre, ≥17-35 kg		SOF: 200 mg/Tag RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag <i>Maximale Dosierung:</i> 7 mL morgens. und 6 mL abends =13 mL/Tag =520 mg/Tag	SOF: 33.600 mg RBV: 40.320-87.360 mg

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	- 3-<12 Jahre, ≥35 kg		SOF: 400 mg/Tag RBV: <i>Minimale Dosierung:</i> 7 mL morgens/ 6 mL abends =13 mL/Tag =520 mg/Tag <i>Maximale Dosierung:</i> 8 mL (morgens/abends) =16 mL/Tag =640 mg/Tag	SOF: 67.200 mg RBV: 87.360-107.520 mg
zVT				
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 oder 3	patientenindividuell		
<p>a: Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von SOF bei Kindern ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht von <17 kg 150 mg, bei Kindern mit einem Körpergewicht 17-35 kg 200 mg und bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥35 kg 400 mg. SOF kann als Filmtablette oder bei Kindern und Jugendlichen, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, als Granulat verabreicht werden [1]. Die pädiatrischen Dosierungen werden ab September in Deutschland verfügbar sein.</p> <p>b: Die Dosierung von RBV erfolgt gewichtsbasiert. Es wird eine Spanne der minimalen und der maximalen Dosierung angegeben. Für eine genaue Aufschlüsselung siehe Erklärung unter der Tabelle.</p> <p>c: Bei einer HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>d: Tage; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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, 2].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von SOF variiert in Abhängigkeit des Alters sowie des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung und der Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, können 400 mg oder 200 mg Tabletten bzw. 200 mg oder 150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden.

Für Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht <17 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 150 mg SOF pro Tag. Es wird einmal täglich ein 150 mg Granulat-Beutel gegeben [1].

Für Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 17 -35kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 200 mg SOF. Es wird einmal täglich 200 mg entweder eine Tablette oder ein Granulat-Beutel gegeben [1].

Für Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Gesamtdosis 400 mg SOF. Es werden einmal täglich entweder eine Tablette à 400 mg oder zwei Tabletten bzw. Granulat-Beutel à 200 mg gegeben [1].

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht <17 kg, HCV-GT 2

150 mg (1x150 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 12.600 mg

Dies entspricht 84 Granulat-Beutel (150 mg) für eine 12-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht 17-35kg, HCV-GT 2

200 mg (1x200 mg Tablette oder Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 16.800 mg

Dies entspricht 84 Tabletten oder Granulat-Beutel (200 mg) für eine 12-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg, HCV-GT 2

400 mg (1x400 mg Tablette oder 2x200 mg Tablette bzw. Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 33.600 mg

Dies entspricht 84 Tabletten à 400 mg. oder 168 Tabletten bzw. Granulat-Beutel à 200 mg für eine 12-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht <17 kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

150 mg (1x150 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr = 25.200 mg

Dies entspricht 168 Granulat-Beutel (150 mg) für eine 24-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulationen: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 17 -35kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

200 mg (1x200 mg Tabletten oder Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr = 33.600 mg

Dies entspricht 168 Tabletten oder Granulat-Beutel (200 mg) für eine 24-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulationen: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

400 mg (1x400 mg Tabletten oder 2x200 mg Tabletten bzw. Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr = 67.200 mg

Dies entspricht 168 Tabletten à 400 mg bzw. 336 Tabletten bzw. Granulat-Beutel à 200 mg für eine 24-wöchige Therapie.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV

Für RBV erfolgt eine Gewichts-basierte Dosierung [1, 2]. Laut SOF-Fachinformation wird für Patienten mit einem Körpergewicht <47 kg eine Körpergewichts-basierte RBV-Dosierung von 15 mg/kg/Tag empfohlen. Die Fachinformation REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen enthält, basierend auf der Dosierung von 15 mg/kg/Tag, eine detaillierte Aufstellung der empfohlenen Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (Tabelle 1 der Fachinformation) [2] und ermöglicht aufgrund der Formulierung in Form einer Lösung eine exakte Dosierung. Diese wurde zur Ermittlung der relevanten Dosierungen herangezogen.

Obwohl bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten Verwurf entsteht, wird daher die REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen zur Berechnung der Kosten von RBV verwendet. Bei Berücksichtigung der gewichtsabhängigen Dosierungsspannen von SOF sowie des Durchschnittsgewichts der hier relevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 3-10 dargestellten RBV-Dosierungen.

Tabelle 3-10: Mittelwerte von Körpergewicht nach Alter und Geschlecht

Kinder 3-<12 Jahre und <17 kg			
	3-Jährige ^a		
	Mädchen	Jungen	
Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	15,8	16,4	
Durchschnittliches Körpergewicht gesamt (kg)	16,1		
RBV-Dosierung (mg)^b	240		
Kinder 3-<12 Jahre und ≥17-35 kg			
	17 kg	34 kg	
Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	17	34	
RBV-Dosierung (mg)^b	240	520	
Kinder 3-<12 Jahre und ≥35 kg			
	35kg	11 Jahre	
		Mädchen	Jungen
Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	35kg	43,8	43,2
Durchschnittliches Körpergewicht gesamt (kg) ^c	43,5		
RBV-Dosierung (mg)^b	520	640	
a: Es wird keine Spanne berechnet, da das durchschnittliche Körpergewicht im Alter von 3 Jahren 16,1 kg beträgt [3] und somit die RBV-Dosierung von 240 mg alle Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und <17 kg umfasst [2].			
b: Zur Berechnung wurde die Fachinformation REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen herangezogen [2].			
c: Zur Berechnung wurde das Jugendgesundheitsurvey von Stolzenberg et al. herangezogen [3].			
RBV: Ribavirin			

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulationen: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht <17 kg, HCV-GT 2

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 3-Jährigen (16,1 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL morgens und abends). Um die RBV-Dosierung für Kinder mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von <17 kg innerhalb der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren abzubilden, wird hier das durchschnittliche Körpergewicht von 3-Jährigen (16,1 kg) zur Berechnung herangezogen.

240 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 20.160 mg

Dies entspricht 6 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 17 kg-35 kg, HCV-GT 2

Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 17 kg ergibt sich eine tägliche Minimaldosis von 240 mg (je 3 mL morgens und abends). Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht von 34 kg ergibt sich eine tägliche Maximaldosis von 520 mg (7 mL morgens und 6 mL abends).

240 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 20.160 mg

Dies entspricht 6 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

520 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 43.680 mg

Dies entspricht 11 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren und ≥ 35 kg, HCV-GT 2

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 35 kg ergibt sich eine tägliche Dosis von 520 mg täglich (7 mL morgens und 6 mL abends).

520 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 43.680 mg

Dies entspricht 11 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 11-Jährigen (43,5 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 640 mg täglich (je 8 mL morgens und abends).

640 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 53.760 mg

Dies entspricht 14 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

24-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulationen: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht < 17 kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 3-Jährigen (16,1 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL morgens und abends). Um die RBV-Dosierung für Kinder mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von <17 kg innerhalb der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren abzubilden wird hier das durchschnittliche Körpergewicht von 3-Jährigen (16,1 kg) zur Berechnung herangezogen.

240 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 40.320 mg

Dies entspricht 11 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 17 -35 kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 17 kg ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg täglich (je 3 mL morgens und abends). Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 34 kg ergibt sich eine tägliche Dosis von 520 mg täglich (7 mL morgens und 6 mL abends).

240 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 40.320 mg

Dies entspricht 11 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

520 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 87.360 mg

Dies entspricht 22 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder ab 3-<12 Jahren und ≥ 35 kg, HCV-GT 2 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-INF+RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3.

Basierend auf dem durchschnittlichen Körpergewicht von 35 kg ergibt sich eine tägliche Dosis von 520 mg täglich (7 mL morgens und 6 mL abends).

520 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 87.360 mg

Dies entspricht 22 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines/einer 11-Jährigen (43,5 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 640 mg täglich (je 8 mL morgens und abends).

640 mg pro Behandlungstag*168 Behandlungstage pro Jahr = 107.520 mg

Dies entspricht 27 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
SOF (Sovaldi® 400 mg, 28 Filmtabletten) ^b SOF (Sovaldi® 200 mg, 28 Filmtabletten) ^{b,c} SOF (Sovaldi® 200 mg, 28 Granulat-Beutel) ^{b,c} SOF (Sovaldi® 150 mg, 28 Granulat-Beutel) ^{b,c}	14.349,04 €	14.347,27 € (0,00 € ^d ; 1,77 €)
RBV (Rebetol® 40 mg/mL, Lösung zum Einnehmen) ^f	133,09 €	124,56 € (6,76 € ^d ; 1,77 €)
<p>Stand: Lauer-Taxe 01.05.2020 (die Mehrwertsteuersenkung ist entsprechend nicht berücksichtigt)</p> <p>a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V</p> <p>b: SOF kann als Filmtabletten oder bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, als Granulat verabreicht werden [1].</p> <p>c: Die niedrig-dosierte Tabletten-Formulierung wird spätestens ab August 2020, die Granulat-Formulierung spätestens ab Oktober 2020 in Deutschland verfügbar sein.</p> <p>d: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>e: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>f: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von RBV wird für die hier zu bewertende Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren die REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen herangezogen, obwohl bei der Berechnung Verwurf entsteht, da die Formulierung in Form einer Lösung eine Gewichts-basierte Dosierung ermöglicht [2].</p> <p>AMG: Arzneimittelgesetz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 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 [4].

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 3-9) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von SOF

Der Apothekenabgabepreis von SOF beträgt unabhängig von der Dosierung bzw. Formulierung mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten/Granulat-Beutel pro Packung 14.349,04 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt.]). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 € – wurde abgelöst; Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 14.347,27 € pro Packung.

Angaben zu den Kosten von RBV

Der Apothekenabgabepreis von RBV (40 mg pro mL Lösung zum Einnehmen) beträgt 133,09 €. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 6,76 €, Apothekenrabatt: 1,77 €) ergibt sich somit ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 124,56 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fachinformation 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
zbAM				
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2	HCV-GT-Bestimmung	1x	1x
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 ^a oder 3	HCV-GT-Bestimmung	1x	1x
zVT				
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 oder 3	patientenindividuell		
<p>a: Für eine HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind.

Vor Einleitung einer antiviralen Kombinationsbehandlung soll der HCV-Genotyp bestimmt werden, denn die Bestimmung des HCV-Genotyps ist für die Planung und Durchführung einer antiviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Die Genotyp-Bestimmung erfolgt einmalig vor Behandlungsbeginn [1, 2, 5].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung des HCV-Virus-Genotyps (32827)	85,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Kosten pro Einheit zur Bestimmung der HCV-Virus-GT wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen (Stand 2. Quartal 2020).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
zbAM			
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 12 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2	HCV-GT-Bestimmung	85,00 €
SOF, bewertet in Kombination mit RBV für 24 Wochen	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 ^a oder 3	HCV-GT-Bestimmung	85,00 €
zVT			
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3 bis <12 Jahre, HCV-GT 2 oder 3	patientenindividuell	
<p>a: Bei einer HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; I28BL: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zbAM					
SOF, bewertet in Kombination mit RBV ^a für 12 Wochen	Kinder, HCV-GT 2	SOF+RBV: 43.789,17 € 87.827,46 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 43.874,17 € 87.912,46 €
	- 3-<12 Jahre, <17 kg	SOF (150 mg Granulat): 43.041,81 € RBV ^b : 747,36 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 43.874,17 €
	- 3-<12 Jahre, ≥17-35 kg	SOF (200 mg Tabletten/Granulat): 43.041,81 € RBV ^b : 747,36 € 1.370,16 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 43.874,17 € 44.496,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	- 3-<12 Jahre, ≥35 kg	SOF (400 mg Tabletten oder 2x200 mg Tabletten/Granulat): 43.041,81 € 86.083,62 € RBV ^b : 1.370,16 € 1.743,84 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 44.496,97 € 87.912,46 €
SOF, bewertet in Kombination mit RBV ^a für 24 Wochen ^c	Kinder, HCV-GT 2 ^c oder 3	SOF+RBV: 87.453,78 € 175.530,36 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 87.538,78 € 175.615,36 €
	- 3-<12 Jahre, <17 kg	SOF (150 mg Granulat): 86.083,62 € RBV ^b : 1.370,16 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 87.538,78 €
	- 3-<12 Jahre, ≥17-35 kg	SOF (200 mg Tabletten/Granulat): 86.083,62 € RBV ^b : 1.370,16 € 2.740,32 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 87.538,78 € 88.908,94 €
	- 3-<12 Jahre, ≥35 kg	SOF (400 mg Tabletten oder 2x200 mg Tabletten/Granulat): 86.083,62 € 172.167,24 € RBV ^b : 2.740,32 € 3.363,12 €	85,00 €	0,00 €	SOF+RBV: 88.908,94 € 175.615,36 €
zVT					
Beobachtendes Abwarten	Kinder 3-<12 Jahre, HCV-GT 2 oder 3	patientenindividuell			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von RBV wird für die hier zu bewertende Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren die REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen herangezogen, obwohl bei der Berechnung Verwurf entsteht, da die Formulierung in Form einer Lösung eine Gewichts-basierte Dosierung ermöglicht [2].</p> <p>b: Die RBV-Dosierung erfolgt gewichtsbasiert. Sofern möglich wurde die in der SOF-Fachinformation angegebenen Gewichtsspannen herangezogen [1]. Für die Dosisberechnung für Kinder im Alter <12 Jahren wurde das mittlere Körpergewicht von 11-Jährigen zur Berechnung herangezogen.</p> <p>c: Bei einer HCV-GT 2-Infektion kann laut Fachinformation 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>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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]

Im Folgenden werden die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit SOF kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder stehen alternative Antikonvulsiva wie beispielsweise Clonazepam zur Verfügung.

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin, Rifabutin

Zur Behandlung der Tuberkulose stehen alternative antimykobakterielle Wirkstoffe wie beispielsweise Ethambutoldihydrochlorid zur Verfügung.

Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut

Zur Behandlung einer Depression stehen alternative Antidepressiva wie beispielsweise Sertralin zur Verfügung.

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

Therapieabbrüche

Bei der im Dossier dargestellten, relevanten Studie GS-US-334-1112 zu Kindern von 3 bis <12 Jahren mit einer chronischen HCV-GT 2- oder 3-Infektion trat ein Therapieabbruch auf.

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.

Aufgrund der Tatsache, dass für therapienaive Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion (ohne Zirrhose) zulassungsgemäß² nach wie vor nur die nebenwirkungsträchtige Therapie aus PEG-IFN+RBV und für therapieerfahrene Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren, mit einer HCV-GT 2- oder 3-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. Es wird erwartet, dass im ersten Jahr (2020) etwa 70% umgestellt werden. Im Jahr 2021 wird ein Marktanteil von ca. 20% (Jahresmittel 2021) erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 0% (Jahresmittel 2022) erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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, Stand: 01.05.2020).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (Stand: 2. Quartal 2020) und den zugeordneten EBM-Kodierungen bepreist.

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 Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.
- [2] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Februar 2019.
- [3] Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2007.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für SOF. 2020.
- [5] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von SOF entnommen [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

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

Die empfohlene Dosis von Sovaldi für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren ist abhängig vom Gewicht (wie in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 angegeben). Sovaldi ist mit einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Filmtabletten haben, sind orale Granulate von Sovaldi erhältlich.

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 3-16 aufgeführt.

Tabelle 3-16: Empfohlene(s) gleichzeitig angewendete(s) Arzneimittel und Behandlungsdauer für Erwachsene und Kinder und Jugendliche, die eine Kombinationstherapie mit Sovaldi erhalten

Patientengruppe ^a	Behandlung	Dauer
Erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	SOF + RBV ^b + PEG-IFN	12 Wochen ^{c, d}
	SOF + RBV ^b 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)	24 Wochen
Erwachsene Patienten und Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom Genotyp 2	SOF ^e + RBV ^{b, f}	12 Wochen ^d
Erwachsene Patienten mit CHC vom Genotyp 3	SOF + RBV ^b + PEG-IFN	12 Wochen ^d
	SOF + RBV ^b	24 Wochen
Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC vom Genotyp 3	SOF ^e + RBV ^f	24 Wochen
Erwachsene Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten	SOF + RBV ^b	Bis zur Lebertransplantation ^g
<p>a: Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit HIV.</p> <p>b: Erwachsene: RBV gewichtsabhängig (<75 kg = 1.000 mg und ≥75 kg = 1.200 mg); orale Verabreichung in zwei Teildosen mit einer Mahlzeit, Kinder und Jugendliche: Dosisempfehlungen für RBV siehe Tabelle 3-19 unten.</p> <p>c: 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).</p> <p>d: 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 Interferon-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren.</p> <p>e: Siehe Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für Sovaldi für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</p> <p>f: Siehe Tabelle 3-19 für gewichtsabhängige Dosisempfehlungen für RBV für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren.</p> <p>g: Siehe unten „Besondere Patientengruppen – Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten“.</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL28B: Interleukin 28 B; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p>		

Tabelle 3-17 Dosierung von Sovaldi Tabletten^a für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren

Körpergewicht (kg)	Dosierung von Sovaldi Tabletten	SOF-Tagesdosis
≥35	eine 400 mg Tablette einmal täglich oder zwei 200 mg Tabletten einmal täglich	400 mg/Tag
17 bis <35	eine 200 mg Tablette einmal täglich	200 mg/Tag
<p>a: Sovaldi ist auch als Granulat für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren mit CHC erhältlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Einnahme von Tabletten wird für Patienten, die <17 kg wiegen, nicht empfohlen. Siehe Fachinformation für Sovaldi 150 mg oder 200 mg Granulat. CHC: Chronische Hepatitis C; SOF: Sofosbuvir</p>		

Tabelle 3-18 Dosierung von Sovaldi Granulat zum Einnehmen^a für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 3 Jahren

Körpergewicht (kg)	Dosierung von Sovaldi Tabletten	SOF-Tagesdosis
≥35	zwei Beutel mit 200 mg Granulat einmal täglich	400 mg/Tag
17 bis <35	ein Beutel mit 200 mg Granulat einmal täglich	200 mg/Tag
<17	ein Beutel mit 150 mg Granulat einmal täglich	150 mg/Tag
<p>a: Sovaldi ist auch als Filmtablette zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von drei Jahren mit CHC erhältlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Siehe Fachinformation für Sovaldi 200 mg oder 400 mg Tabletten. CHC: Chronische Hepatitis C; SOF: Sofosbuvir</p>		

Bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren wird die folgende Dosierung von RBV empfohlen, wobei RBV in zwei Teildosen aufgeteilt und mit einer Mahlzeit gegeben wird:

Tabelle 3-19: Anleitung zur Dosierung von RBV bei Anwendung in Kombination mit Sovaldi bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

Körpergewicht (kg)	RBV-Tagesdosis ^a
<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
<p>a: Die RBV-Tagesdosis ist abhängig vom Körpergewicht und wird, aufgeteilt in zwei Teildosen, jeweils zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen. RBV: Ribavirin</p>	

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

Dosisanpassung bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

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.

Dosisanpassung bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren

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

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

Erbrechen und versäumte Dosen

Patienten sollten angewiesen werden, bei Erbrechen innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme eine weitere Dosis einzunehmen. Wenn es mehr als 2 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 2 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 der Dosis so bald wie möglich nachzuholen und dann die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn der vorgesehene Einnahmezeitpunkt bereits 18 Stunden oder länger zurückliegt, ist der Patient anzuweisen, zu warten und die folgende Dosis zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der Patient ist anzuweisen, nicht die doppelte Menge einzunehmen.

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 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Sovaldi kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitt 4.4, 4.8, 5.1 und 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 potenziellen Nutzens und der potenziellen Risiken für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Kinder im Alter von <3 Jahren

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

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist zum Einnehmen.

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

Zum leichteren Schlucken des Sovaldi Granulats, kann es mit Nahrung oder Wasser, wie nachfolgend beschrieben, eingenommen werden. Ansonsten kann Sovaldi auch ohne Nahrung oder Wasser geschluckt werden.

Einnahme von Sovaldi Granulat mit Nahrung, um das Schlucken zu erleichtern

Zur Einnahme mit Nahrung, um das Schlucken des Granulats zu erleichtern, sollten die Patienten angewiesen werden, das Granulat auf einen oder mehrere Löffel nicht saurer, weicher Nahrung zu streuen, die höchstens Zimmertemperatur hat. Die Patienten sollten angewiesen werden, das Sovaldi Granulat innerhalb von 30 Minuten nach vorsichtigen Vermischen mit der Nahrung einzunehmen und es im Ganzen, ohne zu kauen, zu schlucken, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Beispiele für nicht saure Nahrungsmittel sind Schokoladensirup, Kartoffelbrei und Eiscreme.

Einnahme von Sovaldi Granulat mit Wasser, um das Schlucken zu erleichtern

Zur Einnahme mit Wasser sollten die Patienten angewiesen werden, das Granulat direkt in den Mund zu geben und mit Wasser hinunterzuschlucken.

Einnahme von Sovaldi Granulat ohne Nahrung oder Wasser

Zur Einnahme ohne Nahrung oder Wasser sollten die Patienten angewiesen werden, dass das Granulat direkt in den Mund gegeben und geschluckt werden kann. Die Patienten sind anzuweisen, den gesamten Beutelinhalt im Ganzen, ohne zu kauen, zu schlucken (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut). Die gleichzeitige Anwendung führt zu einer signifikant verringerten Plasmakonzentration von SOF und könnte zu einem Verlust der Wirksamkeit von Sovaldi führen (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 Fachinformationen für die gemeinsam verschriebenen Arzneimittel beachtet werden.

Schwere Bradykardie und Herzblock

Lebensbedrohliche Fälle von schwerer Bradykardie und Herzblock wurden bei der Anwendung von SOF-haltigen Behandlungsregimen in Kombination mit Amiodaron beobachtet. Im Allgemeinen trat eine Bradykardie innerhalb von Stunden oder Tagen auf, aber es wurden Fälle

mit einer längeren Dauer bis zum Einsetzen, meist bis zu 2 Wochen nach Beginn der HCV-Behandlung, beobachtet.

Amiodaron sollte nur bei mit Sovaldi behandelten Patienten angewendet werden, wenn alternative Behandlungen mit Antiarrhythmika nicht vertragen werden oder nicht angewendet werden dürfen.

Wird eine gleichzeitige Anwendung von Amiodaron als notwendig erachtet, so wird empfohlen, dass sich die Patienten während der ersten 48 Stunden der gleichzeitigen Anwendung einer stationären Überwachung ihrer Herzfunktion unterziehen. Danach sollte täglich eine ambulante oder eigenständige Überwachung der Herzfrequenz für mindestens die ersten beiden Behandlungswochen erfolgen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron sollte auch bei Patienten, die Amiodaron in den vorangegangenen Monaten abgesetzt haben und bei denen eine Therapie mit Sovaldi eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, überwacht werden.

Alle Patienten, die gleichzeitig Amiodaron anwenden oder kürzlich angewendet haben, sollten hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt und darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

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.

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

Vorbehandelte Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden nicht in einer Phase 3-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 Interferon-haltige Therapien (fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp) 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).

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer DAA-Behandlung gegen das HCV zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten drei Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. Sovaldi kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation). 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).

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 (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut), 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. Modafinil, Oxcarbazepin und Rifapentin), 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 International Normalized Ratio (INR)-Werte empfohlen.

Auswirkungen einer DAA-Therapie auf Arzneimittel, die über die Leber metabolisiert werden

Die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die über die Leber metabolisiert werden (z. B. Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren), kann durch Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie, die mit der Clearance des Hepatitis-C-Virus zusammenhängen, beeinflusst werden.

Weitere Wechselwirkungen

Einzelheiten zu Wechselwirkungen von Sovaldi mit möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-20 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 3-20: Wechselwirkungen zwischen Sovaldi und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
ANALEPTIKA		
Modafinil	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: \downarrow SOF \leftrightarrow GS-331007 (Induktion des P-gp)	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.
ANTIARRHYTHMIKA		
Amiodaron	Die Wirkung auf die Amiodaron- und SOF-Konzentration ist nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und einem SOF-haltigen Regime kann eine schwere symptomatische Bradykardie bewirken. Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Sovaldi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).
ANTIKOAGULANZIEN		
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.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
ANTIKONVULSIVA		
Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Carbamazepin	SOF ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Induktion des P-gp)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Oxcarbazepin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	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).
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifampicin ^f (600 mg Einzeldosis)	SOF ↓ C _{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03) C _{min} (NA)	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
Rifabutin	SOF ↓ C _{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C _{min} (NA) (Induktion des P-gp)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sovaldi und Rifabutin ist eine Dosisanpassung von Sovaldi nicht erforderlich.
Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007 (Induktion des P-gp)	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 (siehe Abschnitt 4.4).
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↔ GS-331007	Die Anwendung von Sovaldi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV: HCV-PROTEASE-INHIBITOREN		
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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon ^f (Methadon-Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])	R-Methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-Methadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) SOF ↓ C _{max} 0,95 ^c (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 ^c (1,00; 1,69) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 ^c (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 ^c (0,89; 1,22) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Methadon ist eine Dosisanpassung von SOF oder Methadon nicht erforderlich.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin ^e (600 mg Einzeldosis)	Ciclosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) C _{min} (NA) SOF ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) C _{min} (NA) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20) C _{min} (NA)	Es ist keine Dosisanpassung von SOF oder Ciclosporin bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
Tacrolimus ^e (5 mg Einzeldosis)	<p>Tacrolimus ↓ C_{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↔ AUC 1,09 (0,84; 1,40) C_{min} (NA)</p> <p>SOF ↓ C_{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13) C_{min} (NA)</p>	Es ist keine Dosisanpassung von SOF oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-HEMMER		
EFV ^f (600 mg einmal täglich) ^d	<p>EFV ↔ C_{max} 0,95 (0,85; 1,06) ↔ AUC 0,96 (0,91; 1,03) ↔ C_{min} 0,96 (0,93; 0,98)</p> <p>SOF ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
FTC ^f (200 mg einmal täglich) ^d	<p>FTC ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,05) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>SOF ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und FTC ist eine Dosisanpassung von SOF oder FTC nicht erforderlich.
TDF ^f (245 mg einmal täglich) ^d	<p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,25 (1,08; 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91; 1,05) ↔ C_{min} 0,99 (0,91; 1,07)</p> <p>SOF ↓ C_{max} 0,81 (0,60; 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76; 1,16) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,77 (0,70; 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76; 0,92) C_{min} (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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
RPV ^f (25 mg einmal täglich)	RPV ↔ C _{max} 1,05 (0,97; 1,15) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,09) ↔ C _{min} 0,99 (0,94; 1,04) SOF ↑ C _{max} 1,21 (0,90; 1,62) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,27) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,04) C _{min} (NA)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und RPV ist eine Dosisanpassung von SOF oder RPV nicht erforderlich.
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASE-INHIBITOREN		
DRV, geboostert durch RTV ^f (800/100 mg einmal täglich)	DRV ↔ C _{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78; 0,96) SOF ↑ C _{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30) C _{min} (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 _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASE-INHIBITOREN		
RAL ^f (400 mg zweimal täglich)	<p>RAL</p> <p>↓ C_{max} 0,57 (0,44; 0,75)</p> <p>↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91)</p> <p>↔ C_{min} 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>SOF</p> <p>↔ C_{max} 0,87 (0,71; 1,08)</p> <p>↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,09 (0,99; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,03 (0,97; 1,08)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und RAL ist eine Dosisanpassung von SOF oder RAL nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat/ Ethinylestradiol	<p>Norgestromin</p> <p>↔ C_{max} 1,06 (0,93; 1,22)</p> <p>↔ AUC 1,05 (0,92; 1,20)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>Norgestrel</p> <p>↔ C_{max} 1,18 (0,99; 1,41)</p> <p>↔ AUC 1,19 (0,98; 1,44)</p> <p>C_{min} (NA)</p> <p>Ethinylestradiol</p> <p>↔ C_{max} 1,14 (0,96; 1,36)</p> <p>↔ AUC 1,08 (0,93; 1,25)</p> <p>C_{min} (NA)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF und Norgestimat/Ethinylestradiol ist eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol nicht erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-KI) der AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Sovaldi
<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; BOC: Boceprevir; C_{max}: Maximaler Plasmaspiegel; C_{min}: Minimaler Plasmaspiegel; DRV: Darunavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Nicht verfügbar/nicht zutreffend; P-gp: P-Glykoprotein; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; RTV: Ritonavir; SOF: Sofosbuvir; TDF: Tenofovirdisoproxilfumarat; TPV: Telaprevir</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 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.

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im Risk-Management-Plan folgende Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2].

Tabelle 3-21: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Kardiale Arrhythmie (Bradykardie) wenn SOF-enthaltende Regime zusammen mit Amiodaron angewendet werden
	HBV Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten
Wichtige potenzielle Risiken	Rezidiv eines HCC
	Auftreten eines HCC
Fehlende Informationen	Sicherheit von Patienten mit vorherigem HCC
HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; SOF: Sofosbuvir	

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	
Kardiale Arrhythmie (Bradykardie) wenn SOF-enthaltende Regime zusammen mit Amiodaron angewendet werden	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitte 4.4, 4.5, und 4.8 • Patienteninformation Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
HBV-Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation Abschnitt 4.4 • Patienteninformation Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtige potenzielle Risiken	
Rezidiv eines HCC	Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer Studie zum HCC-Rezidiv vorliegen.
Auftreten eines HCC	Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer Untersuchung über die Auswirkungen von DAA-Therapien auf Inzidenz und Art von HCC-Neuerkrankungen vorliegen.
Fehlende Informationen	
Sicherheit von Patienten mit vorherigem HCC	Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer Studie zum HCC-Rezidiv vorliegen.
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; 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 Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) [1] und dem Risk-Management-Plan entnommen [2].

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 Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.

[2] Gilead. EU Risk Management Plan for Sovaldi® (Sofosbuvir). 5. Dezember 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Bestimmung des HCV-Virus-Genotyps	„Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.“ (Seite 2, Abschnitt 4.1)	Ja
2.	Überwachung einer HBV-Reaktivierung	„HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.“ (Seite 7, Abschnitt 4.4)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3.	Überwachung des Blutzuckers	<p>„Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen.“</p> <p>(Seite 8, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
4.	Überwachung der Herzfunktion	<p>„Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und einem Sofosbuvir haltigen Regime kann eine schwere symptomatische Bradykardie bewirken. Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit Sovaldi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).“</p> <p>(Tabelle 5, Abschnitt 4.5)</p>	Nein
5.	Überwachung der Blutgerinnung	<p>„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.“</p> <p>(Tabelle 5, Abschnitt 4.5)</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6.	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	<p>„Es ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Ciclosporin bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.“</p> <p>„Es ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.“</p> <p>(Tabelle 5, Abschnitt 4.5)</p>	Nein
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; INR: International Normalized Ratio			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Produktinformation zu SOF vom Juni 2020 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 2. Quartal 2020 (www.kbv.de/media/sp/EBM)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten

gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Sovaldi (Sofosbuvir). Stand der Information: Juni 2020.