

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen ab einem Alter  
von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht  
von mindestens 30 kg*

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

Stand: 14.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	88
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	111
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	114

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT .....	10
Tabelle 3-2: Gemeldete (2004 bis 2020) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2021 bis 2025 .....	37
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	39
Tabelle 3-4: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-infizierten Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren.....	42
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zbAM).....	43
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT).....	54
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT) .....	58
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT) .....	62
Tabelle 3-9: Kosten des zbAM und der zVT .....	69
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT).....	71
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	76
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient).....	76
Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)....	80
Tabelle 3-14: Empfohlene Behandlungsdauer für SOF/VEL/VOX für alle HCV-GT bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg .....	88
Tabelle 3-15: Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL/VOX und anderen Arzneimitteln.....	94
Tabelle 3-16: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	108
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	108
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM zu seiner Anwendung angeführt sind.....	111

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	18
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2020, geschätzt für 2021 bis 2025 für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren .....	35

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASLD-IDSA	American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
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 Proteins
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
c	Kern (Core)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHC	Chronische Hepatitis C
C <sub>max</sub>	Maximaler Plasmaspiegel
C <sub>min</sub>	Minimaler Plasmaspiegel
COVID-19	Coronavirus-Krankheit (Coronavirus Disease) 2019
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CYP	Cytochrom P450
d	Tag
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GLSM	Geometric Least-Squares Mean
GT	Genotyp
HB	Hepatitis B
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
RAS	Resistenz-assozierte Substitution
RAV	Resistenz-assozierte Variante
RBV	Ribavirin
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
s	Oberfläche (Surface)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SPHERE-C	Sero-Prevalence Survey for Hepatitis C in Europe
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
Tbl.	Tablette
TE	Therapieerfahren
TN	Therapienaiv
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir
VOX	Voxilaprevir
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist SOF/VEL/VOX zugelassen

für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen direkt antiviral wirkende Substanz (DAA)-naiven und DAA-vorbehandelten HCV-Patienten aller Genotypen (GT) ohne oder mit kompensierter Zirrhose [1].

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL/VOX auf Jugendliche ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg<sup>1</sup>.

Der Übersichtlichkeit halber sowie in Anbetracht der Tatsache, dass Behandlungsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion nicht zu erwarten sind, wird im Folgenden auf eine Differenzierung nach HIV-Koinfektion verzichtet. 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 werden die in Tabelle 3-1 abgebildeten Patientenpopulationen unterschieden; zudem sind die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) angegeben.

Entwickelt wurde SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für Patienten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie [9], hier insbesondere auch für die Re-Therapie von Patienten nach Behandlung mit einem Nichtstruktur-Protein (NS)5A-Inhibitor (siehe Abschnitt 3.2.2). Während für Patienten nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-freien Therapie zugelassene Optionen für die Re-Therapie zur Verfügung stehen, gibt es für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert [4, 10]. Auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich bei den jugendlichen DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt (dies entspricht auch der Auffassung des G-BA; [11]), wird innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie im vorliegenden Dossier aus Gründen der Vollständigkeit separat und

---

<sup>1</sup> In der aktuellen Fachinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg [1]. Allerdings wurde SOF/VEL/VOX bei Erwachsenen nach der in 2017 erfolgten Zulassung im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummer 2017-08-15-D-300), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg umfasst.

ergänzend betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppen entwickelt wurde. Aufgrund der Relevanz der Art der Vortherapie werden dabei die Jugendlichen, die DAA-erfahren sind, aber nicht mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, nachfolgend als DAA-erfahrene, NS5A-naive Patienten bezeichnet und Jugendliche, die DAA-erfahren und mit einem NS5A-Inhibitor vorbehandelt sind, als DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Patienten.

Tabelle 3-1: Übersicht zu den zu betrachtenden Teilpopulationen und den zVT

	Population	zVT
<b>1</b>	<b>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion</b>	
1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCV-GT 1, 4-6</li> </ul>	LDV/SOF GLE/PIB
1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCV-GT 2 oder 3<sup>a</sup></li> </ul>	SOF+RBV GLE/PIB
<b>2</b>	<b>DAA-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion</b>	
2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>NS5A-naiv<sup>b</sup></li> </ul>	LDV/SOF GLE/PIB
2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>NS5A-erfahren</li> </ul>	Beobachtendes Abwarten

a: LDV/SOF+RBV ist auch für Jugendliche mit HCV-GT 3-Infektion mit kompensierter Zirrhose und/oder nach Versagen einer vorherigen Behandlung zugelassen. Therapienaive Jugendliche mit einer HCV-GT 3-Infektion ohne Zirrhose sind von der Zulassung nicht umfasst.

b: DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±PEG-IFN vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.

DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 die Fixkombination SOF/VEL/VOX für das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg hat am 24. Juni 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-110) stattgefunden [11].

Für das Anwendungsgebiet CHC bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren wurde vom G-BA die zVT wie folgt festgelegt:

- HCV-GT 1, 4-6: Ledipasvir (LDV)/SOF oder Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB)
- HCV-GT 2 oder 3: SOF+Ribavirin (RBV) oder GLE/PIB

Der Festlegung des G-BA wird grundsätzlich gefolgt.

Auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt [11], wird, wie bereits beschrieben, aus Gründen der Vollständigkeit, innerhalb der Zielpopulation die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie zusätzlich betrachtet, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für eben diese Patientengruppe entwickelt wurde.

Diese wurde aufgrund der zulassungsgemäß unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten nach Versagen einer DAA-haltigen Therapie nochmals nach Art der Vortherapie unterteilt:

NS5A-naive Patienten können mit den vom G-BA festgelegten Behandlungsoptionen retherapiert werden, dementsprechend ergibt sich für diese Teilpopulation als zVT LDV/SOF oder GLE/PIB<sup>2</sup>.

Für die Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie gibt es hingegen nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert [4, 10], zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine zugelassene Therapieoption für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche mit CHC von 12 bis <18 Jahren. DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Erwachsene ab 18 Jahren können derzeit nur mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen und SOF/VEL/VOX zulassungsgemäß behandelt werden; lediglich für SOF/VEL/VOX stehen klinische Daten zur Verfügung, die die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser besonderen Patientenpopulation betrachten [12]. Somit ergibt sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen die zVT beobachtendes Abwarten, diese können dann ab einem Alter von 18 Jahren adäquat behandelt werden.

*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.*

Für die Teilpopulation der DAA-naiven Jugendlichen wird der Festlegung des G-BA gefolgt.

---

<sup>2</sup> DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche können zulassungsgemäß nur mit SOF+RBV±PEG-IFN vorbehandelt sein. Für diese Patienten kommt entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT eine Re-Therapie mit LDV/SOF oder GLE/PIB in Frage.

Für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-naiven Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren wird als zVT LDV/SOF oder GLE/PIB gesehen, für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche beobachtendes Abwarten. Dies begründet sich wie folgt:

Zwar sind die derzeit verfügbaren, hier gelisteten DAA-Therapien zunächst für alle Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion zugelassen, allerdings ergeben sich aus den Zulassungen für die vorbehandelten Patienten Einschränkungen entsprechend der Art ihrer Vorbehandlung. So kann die Wirksamkeit von DAA nach Versagen einer Interferon (IFN)-freien DAA-basierten Therapie aufgrund von unter Therapie selektierten Resistenz-assoziierten Varianten (RAV<sup>3</sup>) des HCV beeinträchtigt sein [4]; dabei sind sowohl NS5A-Inhibitoren als auch NS3/4A-Protease-Inhibitoren innerhalb ihrer Substanzklasse kreuzresistent. Bei Patienten nach Versagen einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie stellt die Re-Therapie aufgrund der fehlenden Behandlungsoptionen ein erhebliches klinisches Problem dar. Dies vor allem auch hinsichtlich des breiten klinischen Einsatzes von NS5A-Inhibitoren: Alle für die Ersttherapie empfohlenen Standardtherapieregime enthalten einen NS5A-Inhibitor [2, 4, 5]; daher liegt bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitor-haltigen Therapie vor. Hinzu kommt, dass die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV anders als die NS3/4A-RAV zumeist über Jahre persistieren [4]. Entsprechend führt die Art der Vorbehandlung zu Einschränkungen der Zulassung, die sich bei den zVT wie folgt darstellen:

- In der Fachinformation zu **LDV/SOF** wird die Behandlung von Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber DAA gegen HCV wie folgt beschrieben [13]: „Für Patienten mit Versagen einer Behandlung mit Ledipasvir/Sofosbuvir liegen derzeit keine Daten vor, die die Wirksamkeit einer Wiederbehandlung mit einem nachfolgenden Behandlungsregime, das einen NS5A-Inhibitor enthält, unterstützen. [...] Solche Patienten könnten daher für die Behandlung der HCV-Infektion auf andere Wirkstoffklassen angewiesen sein.“.
- Eine Anwendung von **SOF/VEL** bei Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem NS5A-haltigen Regime versagte, kann in Kombination mit RBV über 24 Wochen erwogen werden; die Empfehlung ist beschränkt auf Patienten, die ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung aufweisen und für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Allerdings liegen für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/VEL unterstützen; die Empfehlung stützt sich auf die in vitro-Pharmakologie von VEL sowie die Ergebnisse der Behandlung mit SOF/VEL bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn aus den ASTRAL-Studien [14].

---

<sup>3</sup> Mittlerweile werden die mit einer Resistenz assoziierten Virusmutanten primär als „Resistenz-assoziierte Substitution (RAS)“ bezeichnet; zur Wahrung der Konsistenz mit den Referenzen wird im Dossier weiterhin der Begriff „Resistenz-assoziierte Variante (RAV)“ gewählt.

- **GLE/PIB** wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen [15].

Zwar zeigt SOF bei Substitutionen, die mit einer Resistenz gegen andere DAA mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wie nicht-nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitoren, NS3-Protease-Inhibitoren und NS5A-Inhibitoren assoziiert sind, grundsätzlich uneingeschränkte Aktivität [16], allerdings hat sich die Kombinationstherapie aus SOF+RBV im Vergleich zu Regimen mit zwei DAA bereits bei therapienaiven Patienten als unzureichend wirksam erwiesen [17, 18]. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass diese Kombination bei den deutlich schwieriger zu behandelnden NS5A-vorbehandelten Patienten eingesetzt werden kann. Zudem wäre für SOF+RBV für diese Population eine gesonderte Dosierungsempfehlung hinsichtlich der Therapiedauer (siehe SOF/VEL) zu erwarten, respektive notwendig – diese liegt jedoch nicht vor, weshalb davon auszugehen ist, dass die Kombination SOF+RBV für die NS5A-erfahrenen Patienten nicht zugelassen ist.

Während für DAA-vorbehandelte, NS5A-naive Patienten verschiedene zugelassene Optionen zur Verfügung stehen, gibt es für mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelte Jugendliche keine zugelassene Re-Therapie.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Jugendlichen die folgenden zVT entsprechend ihrer Vorbehandlung, der klinischen Evidenz und der Zulassung: Für DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche LDV/SOF oder GLE/PIB, für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen beobachtendes Abwarten.

### **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 Jugendliche berücksichtigt [2-5, 10, 19]. Zudem wurden Informationen aus Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs zu SOF/VEL/VOX entnommen [11].

### **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. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.

- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170-218.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [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] Gilead Sciences Inc. Section 2.5 – Clinical Overview: Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-dose Combination. 5. Dezember 2016.
- [10] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2020 Nov;58(11):1110-31.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 24. Juni 2021.
- [12] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®). Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen – Modul 4A. 3. August 2017.
- [13] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [14] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg und 200 mg/50 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [15] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [16] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir. 5. Januar 2017.

- [18] Tacke F, Gunther R, Buggisch P, Klinker H, Schober A, John C, et al. Treatment of HCV genotype 2 with sofosbuvir and ribavirin results in lower sustained virological response rates in real life than expected from clinical trials. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017 Feb;37(2):205-11.
- [19] Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1742-51.

## 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 zwischen einer akuten und einer chronischen HC-Infektion. Früher ergab sich die Definition der akuten, respektive chronischen HC allein aus dem seit der Infektion verstrichenen Zeitraum. So war eine Infektion mit HCV, die vor weniger als sechs Monaten erfolgt ist, per definitionem eine akute HC, und HC-Infektionen, die seit mehr als sechs Monaten fortbestehen, waren definitionsgemäß chronisch [1]. Da die Unterscheidung zwischen einer akuten und einer chronischen HC mit einer alleinigen Definition des Nachweises von HCV-Antikörpern (Ak), respektive HCV-Ribonukleinsäure (RNA) über mindestens sechs Monate klinisch häufig nicht praktikabel ist, wurde die Leitlinien-Definition mittlerweile geändert. So gilt eine HC-Infektion heute leitliniengemäß dann als chronisch, „wenn bei positiven HCV-Ak und nachweisbarer HCV-RNA bzw. HCV-core-Antigen klinisch und laborchemisch keine akute (ikterische) Hepatitis und anamnestisch und laborchemisch kein Risiko für eine Übertragung des Virus bzw. keine Evidenz für eine Serokonversion in den letzten 6 Monaten vorliegt.“ [2]. Diese Definition basiert auf der Definition der akuten HCV-Infektion der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aus dem Jahr 2016: Klinik des Patienten vereinbar mit akuter HC und Ikterus oder erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) >200 International Unit/Liter (IU/L) zusammen mit positivem HCV-Ak-Test oder positivem Nachweis von HCV-RNA/HCV-core-Antigen (Ag) [3]. Mittlerweile wurden diese Kriterien vom CDC weiter modifiziert: Klinisches Kriterium eines Ikterus oder erhöhtes Bilirubin  $\geq 3.0$  mg/dL oder erhöhte ALT >200 IU/L und keine wahrscheinlicherer Diagnose (beispielsweise fortgeschrittene CHC oder Alkohol) zusammen mit einem positivem Nachweis der HCV-RNA oder des HCV-core-Antigens [4].

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 [5]. 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 [6]. 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 [7] und 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 [8]. Ein verzögerter Therapiebeginn hingegen 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 HCV [9, 10].

### **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 [11]. HCV-GT 7 wurde 2014 in die Klassifikation der HCV-GT integriert [11]; 2018 wurde bei vier aus Indien stammenden Patienten mit GT 8 ein weiterer GT entdeckt [12]; weder GT 7 noch GT 8 werden bisher in den aktuellen Leitlinien der pädiatrischen und erwachsenen CHC-Patienten berücksichtigt [1, 2, 8, 13]. Lediglich in den neuesten Empfehlungen der EASL werden diese kurz erwähnt [7]. 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).

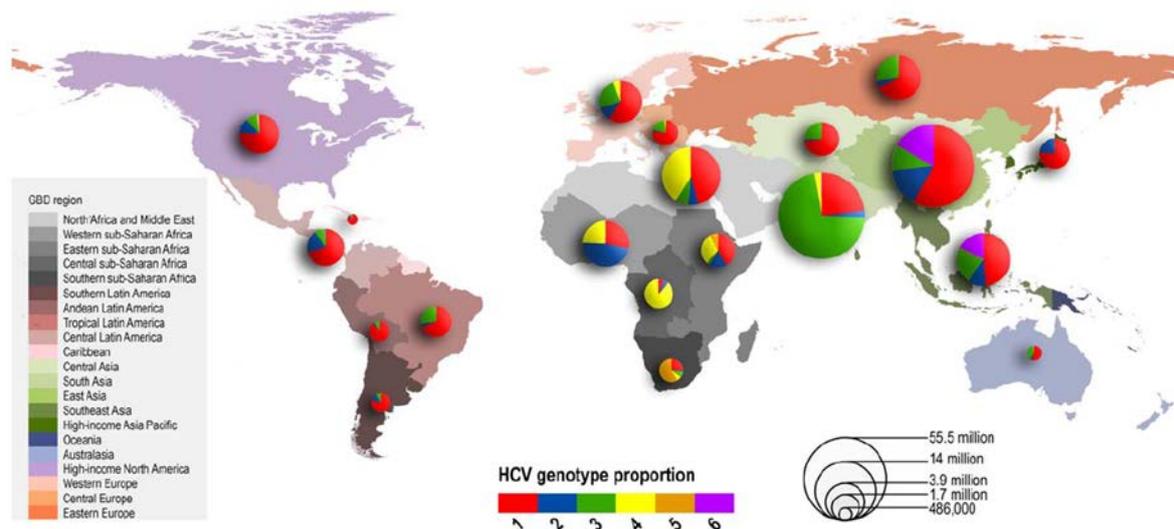


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [14]

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 Ostasien vorkommen. Der geografisch ähnlich verteilte, zweithäufigste HCV-GT 3 tritt bei etwa 30,1% der Infizierten auf und kommt vor allem in Südasien 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 [14, 15]. GT-7 wurde bei einigen kongolesischen Migranten in Kanada nachgewiesen, GT-8 bei indischen Migranten [12, 16]. Erwartungsgemäß sind die häufigsten globalen HCV-GT auch bei Kindern und Jugendlichen die HCV-GT 1 und 3 [17].

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% [18]. Die HCV-GT 5 und 6 kommen nur bei 0,1% der HCV-Infizierten vor [19]. 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, 20-24]. Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen für Kinder und Jugendliche kaum Daten vor, aber auch hier wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen.

## 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 [25, 26]. 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 [5]: Weltweit ist bei bis zu 52% aller Personen mit einem intravenösen Drogengebrauch serologisch eine vergangene oder aktuelle HCV-Infektion nachweisbar [13]. Ähnliche Zahlen zeigt eine deutsche Studie, durchgeführt in acht deutschen Städten mit 2.077 intravenös Drogengebern, die eine HCV-Prävalenz von 42-75% aufweisen [27]. 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 [13, 28]. 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, 13, 29-31], bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf ungefähr 10-36% geschätzt [1, 13]. Derzeit gibt es keine wirksame Präventionsmaßnahme, um eine prä- oder perinatale Mutter-Kind-Übertragung von HCV zu vermeiden [1, 13, 29-31]; 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, 31].

Der primäre Übertragungsweg bei Kindern und Jugendlichen 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 ( $\text{HCV-GT } 3 > \text{HCV-GT } 1$ ) scheint und weitaus

seltener ist (2,4-25%); nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [17, 31, 32]. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Infektion zu einem Zeitpunkt erfolgt, zu dem das Immunsystem noch nicht ausreichend ausgebildet ist [31, 32].

### Diagnose

Die initiale Diagnose einer HCV-Infektion wird anhand von virologisch-serologischen Tests gestellt, mit denen mittels sogenannter Immunoassays Anti-HCV-Ak und bestätigend HCV-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) [7].

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 in vitro/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***

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 November 2020 im Hinblick auf die Einführung eines Screenings auf eine HCV-Infektion aktualisiert [33]. Zunächst war der G-BA zu dem Ergebnis gekommen ist, dass lediglich ein HCV-Screening von Risikogruppen ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis erwarten lässt [34]. Risikogruppen für HC sind bestimmte Bevölkerungsgruppen, bei denen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko einer HCV-Infektion besteht. Vor diesem Hintergrund wurde zunächst ein Screening auf HC für Deutschland insbesondere für Risikogruppen (Erwachsene) diskutiert, unter anderem auf Grundlage der DGVS [1, 34].

Mittlerweile ist der G-BA der Auffassung, dass ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis eines allgemeinen HCV-Screenings zu erwarten ist. Mit Inkrafttreten des entsprechenden Beschlusses vom 20. November 2020 haben Versicherte, die das 35. Lebensjahr vollendet haben, im Rahmen der Inanspruchnahme einer allgemeinen Gesundheitsuntersuchung einmalig Anspruch auf ein Screening auf eine HCV-Infektion [35, 36]. Nach der Verhandlung der ärztlichen Vergütung und Aufnahme der entsprechenden Abrechnungsziffern in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) kann die Leistung seit dem 1. Oktober 2021 in Anspruch genommen werden.

### **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 ein HCC [37]. 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, 38].

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 [39]. 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 [40]. Schlussendlich sind verschiedene endogene und exogene Trigger für die pathologischen Veränderungen der Leber bei der HCV-Infektion verantwortlich; die Pathogenese ist multifaktoriell [37, 39].

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 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 [6].

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) [41, 42]. 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 [43, 44]. Neben der Leber-assoziierten Mortalität ist bei zirrhotischen Patienten auch die nicht-Leber-assoziierte Mortalität erhöht [45].

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 membranoproliferative 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 [46].

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, 30, 47]. 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 [48].

### **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 [49]. Akzeptiert sind dabei die Scoring-Systeme nach Desmet et al. [50], Batts und Ludwig [51], Ishak et al. [52] sowie Bedossa et al. (sogenannter METAVIR-Score) [53]. 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. ALT) oder direkter Marker (Moleküle, welche aus der extrazellulären Matrix oder aus Sternzellen freigesetzt werden, z. B. Hyaluronsäure oder  $\alpha$ 2-Makroglobulin) aus dem Blut eingesetzt, um die Lebererkrankung zu beurteilen [54].

### **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 Jugendliche ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-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 [9]. 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 von RAV und Vorbehandlung.

### **Therapeutischer Bedarf**

Durch die Zulassung der DAA, und damit die Existenz IFN- und größtenteils auch RBV-freier Therapien, hat sich die Behandlungssituation sowohl für Erwachsene als auch für Jugendliche 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 HCV-GT und Zirrhosestatus mit einer sehr gut verträglichen und kurzen (12-wöchig, teilweise sogar 8-wöchig) Therapie geheilt werden. Folgerichtig ist die nebenwirkungsträchtige und suboptimal wirksame Therapie aus Peginterferon alfa (PEG-IFN)+RBV für Erwachsene und Jugendliche nunmehr vollständig obsolet [1]. Auch nach Auffassung des G-BA entspricht eine Therapie mit PEG-IFN+RBV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, so dass mittlerweile als zVT für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren anstelle von PEG-IFN+RBV ausschließlich die im Anwendungsgebiet zugelassenen DAA LDV/SOF, SOF in Kombination mit RBV und GLE/PIB festgelegt werden [55-59]. Auch SOF/VEL entspricht grundsätzlich den Kriterien der zVT-Auswahl, wurde jedoch vom G-BA aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert und derzeit nicht als zVT angesehen [59].

Mit der Zulassung der DAA bei Erwachsenen und Jugendlichen wurden 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.

Wenn auch DAA-Therapien hochwirksam sind und bei SVR-Raten von durchschnittlich um die 95% virologisches Versagen unter DAA generell selten ist – so kam es in klinischen Phase-III-Studien durchschnittlich lediglich bei 5 bis 7% der Patienten zum Versagen einer IFN-freien, DAA-basierten Therapie [60] – kommt es dennoch bei einzelnen Patienten zu einem

Versagen der Therapie und die Wirksamkeit von DAA in dieser Population kann aufgrund von unter Therapie selektierten RAV des HCV beeinträchtigt sein [1, 2].

Nach wie vor problematisch ist die Re-Therapie bei bestimmten DAA-vorbehandelten Patienten. Grundsätzlich ist die Re-Therapie nach Versagen einer NS5A-freien Vortherapie klinisch eher weniger problematisch, während die Re-Therapie nach Versagen von NS5A-Inhibitoren mit RAV nach wie vor eine große Herausforderung darstellt. RAV können nach Therapieversagen bei 80-90% der Patienten nachgewiesen werden [1, 61-65], wobei die Dauer der Nachweisbarkeit je nach Substanzklasse variiert: Resistenzen gegen den nukleotidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor SOF weisen eine kurze Halbwertszeit auf und sind zudem aufgrund der erheblich beeinträchtigten Fitness der Virusmutanten generell sehr selten [1, 66]; Resistenzen gegen den nicht-nukleosidischen NS5B-Polymerase-Inhibitor Dasabuvir sind in 50% der Fälle nach einem Jahr noch nachweisbar. Während die Nachweisbarkeit von Resistenzen gegen Protease-Inhibitoren von wenigen Monaten bis zu einem Jahr reicht, persistieren die bei Therapieversagen auf einen NS5A-Inhibitor selektierten RAV zumeist über Jahre [1]. Des Weiteren zeigt sich in der Klasse der NS5A-Inhibitoren eine ausgeprägte Kreuzresistenz gegen andere NS5A-Inhibitoren; von besonderer klinischer Relevanz ist dies insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass alle für die Ersttherapie empfohlenen Standardtherapieregime einen NS5A-Inhibitor enthalten [1, 7, 13], und daher bei den allermeisten Patienten mit DAA-Versagen ein Versagen unter einer NS5A-Inhibitorhaltigen Therapie vorliegt.

Die klinische Evidenz zur Wiederbehandlung bei DAA-Versagen ist bei erwachsenen – und speziell bei jugendlichen – Patienten begrenzt und die therapeutischen Optionen sind limitiert. Grundsätzlich nicht empfehlenswert ist sowohl gemäß DGVS als auch gemäß der aktuellen EASL-Leitlinie eine Wiederholung des eingesetzten DAA-Therapieregimes ohne Beachtung von viralen Resistenzen [1, 2, 7]. Dies belegt eine Re-Therapie-Studie mit LDV/SOF: So führte eine Re-Therapie mit LDV/SOF für 24 Wochen bei Patienten nach Versagen einer 8- oder 12-wöchigen LDV/SOF-haltigen Therapie zu einer SVR12 von lediglich 71% und das Vorliegen von NS5A-RAV zu Baseline war mit virologischem Versagen assoziiert [67]. Für Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit Versagen auf eine vorherige DAA-Therapie wird eine Therapie für 12 Wochen mit dem seit Juli 2017 für Erwachsene zugelassenen SOF/VEL/VOX empfohlen [2, 7]. Patienten mit einem Therapieversagen einer 8-wöchigen Therapie mit SOF/VEL/VOX können zwar mit SOF/VEL/VOX über 12 Wochen retherapiert werden, nach Versagen auf eine 12-wöchige Therapie mit SOF/VEL/VOX hingegen liegen keine Studiendaten vor, so dass eine Re-Therapie nach virologischen Prinzipien auf der Grundlage einer Resistenzanalyse durchgeführt werden sollen [2]:

- Multitarget-Therapie mit Auswahl der DAA nach vorhandenen Resistenzen
- Ggf. Hinzunahme von RBV und Therapieverlängerung von 12 auf 16-24 Wochen

Zusammengefasst sind heute im Grunde alle therapie-, respektive DAA-naiven Patienten unabhängig von HCV-GT, Zirrhosestatus und Resistenzen heilbar – dies mit einer IFN- und fast immer auch RBV-freien, sehr gut verträglichen und darüber hinaus in den meisten Fällen nur 12 Wochen, teilweise nur 8 Wochen andauernden Therapie. Für die aufgrund von RAV

limitierte Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie hingegen gibt es nur unzureichende klinische Evidenz und die therapeutischen Optionen sind limitiert; dies gilt insbesondere für Patienten nach Versagen einer Therapie mit NS5A-Inhibitoren mit Vorliegen von RAV. Darüber hinaus sind viele der empfohlenen Optionen nicht für die Re-Therapie der jeweiligen Population zugelassen, speziell für DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es aktuell keine zugelassenen Re-Therapieoptionen. Dies zeigt deutlich den großen therapeutischen Bedarf hinsichtlich gut untersuchter und zugelassener Therapiealternativen in dieser Population.

Mit der Erweiterung der Zulassung des pangenotypischen SOF/VEL/VOX können nun jedoch bei sehr guter Verträglichkeit und einer kurzen Therapiedauer von nur 8-12 Wochen alle Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, unabhängig vom HCV-GT und vom Versagen einer vorherigen (DAA-, respektive NS5A-haltigen) Therapie behandelt werden.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

SOF/VEL/VOX wurde am 26. Juli 2017 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (HCV-GT 1-6) bei Erwachsenen zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zur Erstzulassung von SOF/VEL/VOX hat der G-BA den Zusatznutzen im Vergleich zur jeweiligen zVT sowohl bei DAA-naiven als auch bei DAA-vorbehandelten Patienten als nicht belegt angesehen [68].

Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion stehen seit 2017 in Abhängigkeit vom HCV-GT die DAA SOF (in Kombination mit RBV) [66] und LDV/SOF [69] zur Verfügung, mit der Zulassungserweiterung von GLE/PIB am 13. März 2019 [70] sowie der Zulassungserweiterung von SOF/VEL am 25. August 2020 [71] sind mittlerweile auch pangenotypische Therapieoptionen für diese Population verfügbar.

Limitiert sind jedoch weiterhin die Optionen für eine Re-Therapie. Die Problematik bei der Behandlung von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie, und hier insbesondere nach Versagen einer NS5A-haltigen Therapie, wurde umfassend beschrieben, entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf in dieser Patientenpopulation, auch wenn davon auszugehen ist, dass es sich hier nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung handelt [59]. Eine Multi-Target-Therapie mit SOF/VEL/VOX deckt nun auch den therapeutischen Bedarf in dieser Patientenpopulation:

- Insbesondere für SOF ist nicht nur das gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil belegt, sondern auch, dass sich unter Therapie mit SOF kaum RAV entwickeln und diese zudem eine sehr kurze Halbwertszeit haben [72, 73]. Aufgrund der hohen Resistenzbarriere und des pangenotypischen Wirkspektrums wird SOF als Sockeltherapie zur Behandlung der CHC eingesetzt und ist damit das Fundament („Backbone“) der meisten der bisher zugelassenen DAA-Kombinationstherapien [1, 73-75]. In der Re-Therapie von Patienten nach Versagen einer IFN-freien DAA-Therapie sollte SOF empfehlungsgemäß nahezu ausnahmslos enthalten sein.

- VEL ist der erste pangenotypisch wirksame NS5A-Inhibitor, der sich neben der sehr guten Wirksamkeit und Verträglichkeit insbesondere durch seine im Vergleich zu anderen NS5A-Inhibitoren höhere antivirale Aktivität bei Vorliegen von RAV auszeichnet [1, 76]. Aufgrund der In-vitro-Pharmakologie von VEL sowie der Wirksamkeit von SOF/VEL bei NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn hat die EMA eine 24-wöchige Therapie mit SOF/VEL+RBV zugelassen für Patienten nach NS5A-Inhibitor-Versagen mit hohem Risiko für klinische Progression, für die keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen. VEL steht bereits fixkombiniert mit SOF bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren zur Verfügung [71] und das Therapieregime SOF/VEL wird in der aktuellen DGVS-Leitlinie für jeden HCV-GT und Zirrhosestatus empfohlen [1, 2]. Bei erwachsenen Patienten steht VEL außerdem fixkombiniert mit SOF und VOX zur Verfügung [77] und wird in der aktuellen DGVS-Leitlinie auch als Re-Therapie nach Versagen einer DAA-Vorbehandlung empfohlen [2].
- Im Gegensatz zu anderen NS3/4A-Protease-Inhibitoren ist der Protease-Inhibitor VOX pangenotypisch wirksam; zudem zeichnet sich VOX durch ein im Vergleich zu anderen NS3/4A-Protease-Inhibitoren verbessertes Resistenzprofil aus [78].

Die einmal täglich einzunehmende Fixkombination SOF/VEL/VOX kombiniert somit drei verschiedene pangenotypisch wirksame DAA (NS5B-Polymerase-, NS5A- und NS3/4A-Protease-Inhibitor) mit sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie günstigem Resistenzprofil (siehe auch Abschnitt 2.1.2 Modul 2).

Damit ergänzt die pangenotypisch wirksame Substanzkombination SOF/VEL/VOX zum einen das therapeutische Armamentarium für DAA-naive jugendliche Patienten, zum anderen stellt SOF/VEL/VOX für die Population der DAA-erfahrenen Jugendlichen eine elementar wichtige neue – und für NS5A-erfahrene Jugendliche erstmals eine – Behandlungsoption dar.

Zusammengefasst ist SOF/VEL/VOX damit eine neue und wichtige therapeutische Option in der Behandlung der CHC: Für DAA-naive Patienten ergänzt SOF/VEL/VOX als weitere pangenotypische Option das bestehende Therapie-Portfolio, vor allem aber in der jugendlichen Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten deckt SOF/VEL/VOX einen erheblichen therapeutischen Bedarf.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. 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 Arztemeldepflichten [79, 80]. 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. Da jeder labordiagnostische Nachweis von HCV meldepflichtig ist, werden alle aktiven (akuten und chronischen) Infektionen erfasst [81]. In der Mehrzahl der Fälle (ca. 75%) und normalerweise auch in der Kindheit verläuft eine HCV-Infektion asymptomatisch beziehungsweise mit unspezifischen Symptomen [1], wodurch sie häufig unbemerkt bleibt oder erst viele Jahre nach dem eigentlichen Infektionszeitpunkt aufgrund der dann vorliegenden Symptomatik (z. B. beim Vorliegen einer Leberzirrhose) diagnostiziert wird [81, 82]. Entsprechend umfasst die Gesamtheit der übermittelten Fälle einen erheblichen Anteil bereits chronischer HC-Fälle gemäß derzeitiger Leitlinien-Definition: Wenn es über einen Zeitraum von vier Wochen nach Diagnosestellung nicht zu einem Abfall der HCV-RNA-Konzentration über mindestens 2 log<sub>10</sub> Stufen kommt oder nach 12 Wochen noch HCV-RNA nachweisbar ist, kann von einer Chronifizierung ausgegangen werden [2].

Die übermittelten HC-Erstdiagnosen erlauben somit keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt, da Infektion und Test zeitlich weit auseinander liegen können [81], was zu einer Unterschätzung (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 von 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) [79].

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 [79, 80]. So waren für das Jahr 2019 5.940 Fälle an das Gesundheitsamt übermittelt worden, davon war bei 77% der Fälle

der Nachweis labordiagnostisch bei nicht erfülltem klinischen bzw. unbekanntem klinischen Bild und bei 23% der Fälle war der Nachweis klinisch-labordiagnostisch erfolgt [80, 81]. 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. Auch das Robert Koch-Institut bezeichnet jede Erstmeldung einer aktiven Infektion (akut und chronisch) an das Gesundheitsamt als Inzidenz [81].

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 [81].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI [83, 84] zur Verfügung. Die Population der Kinder und Jugendlichen ist jedoch in diesen Übersichtsarbeiten nicht vertreten, so dass für diese Population keine genauen Angaben zur Prävalenz in Deutschland zur Verfügung stehen. Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik bei der Bestimmung der Inzidenz der HC-Infektion und den Limitationen bei der Bestimmung der Prävalenz ist es bereits schwer, eine valide Aussage zur Epidemiologie der CHC in Deutschland bei Erwachsenen zu treffen, und noch schwieriger, belastbare Daten für die Gruppe der Jugendlichen zu finden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist gut dokumentiert, dass eine HCV-Infektion häufig klinisch asymptomatisch verläuft [32, 47, 82, 85]. 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 [32]. Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der CHC bei Jugendlichen werden daher durch Angaben von Erwachsenen mit einer CHC gestützt, um die Daten in einen nachvollziehbaren Kontext zu setzen.

### **Prävalenz der Hepatitis C**

Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Niedrigprävalenz-Ländern für HC [80]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [83, 84, 86-89]. Das RKI geht von einer Prävalenz von 0,3% (95%-Konfidenzintervall 0,1–0,5%) aus, betont dabei jedoch, dass die tatsächliche Prävalenz vermutlich höher ist [80], weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind.

So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [83, 84] 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) [90], bei Konsumenten intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-

Ak-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [91] berichtet. Laut Schätzungen auf der Basis eines systematischen Literaturreviews in der europäischen Allgemeinbevölkerung und bei Blutspendern beträgt die Seroprävalenz für HCV-Ak in Deutschland 0,4% [80, 92]. In der 2014 gestarteten bundesweiten Langzeitbeobachtungsstudie NAKO wurde der Hepatitis-C-Infektionsstatus als jemals erhaltene ärztliche Diagnose von den Teilnehmenden erfragt: Erste Daten zeigen eine HCV-Diagnosehäufigkeit von 0,6% [80, 93]. Zur Verbesserung der heterogenen Datenlage erarbeitete das RKI im Rahmen des vom European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) geförderten Sero-Prevalence Survey for Hepatitis C in Europe (SPHERE-C)-Projektes ein technisches Studienprotokoll zur Durchführung von Untersuchungen der HCV-Seroprävalenz in der europäischen Allgemeinbevölkerung [80]. Laut RKI wird eine neue repräsentative Datenerhebung in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (gern-Studie zur Gesundheit und Ernährung in Deutschland) vorbereitet, der Start der Studie ist aber wegen der Krise wegen der Coronavirus-Krankheit 2019 auf unbekannte Zeit verschoben worden [80].

Für die Ermittlung der Prävalenz bei Jugendlichen 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% [17, 32, 48, 85, 94], 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 [82]. Eine Analyse auf Basis einer systematischen Literaturrecherche ermittelte anhand von Regressionsmodellen für das Jahr 2018 eine globale HCV-RNA-Prävalenz in der pädiatrischen Population (Altersgruppe von 0-18 Jahre) von 0,13%, in der Altersgruppe der 12-18-Jährigen von 0,21%. Für Deutschland lag der Wert bei 0,03% (Altersgruppe von 0-18 Jahre), respektive 0,04% (Altersgruppe von 12-18 Jahre) [95].

In industrialisierten Ländern wird HCV bei Kindern und Jugendlichen primär vertikal übertragen. Eine parenterale Übertragung ist heute insgesamt selten [32, 85, 94], wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine gewisse Rolle spielen [1, 96]. Die Prävalenz der HCV-Infektion unter schwangeren Frauen in industrialisierten Ländern liegt vergleichbar mit der Gesamtpopulation zwischen 0,16-0,53% [32]. 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, 13, 29-31] und bei Vorliegen einer HIV-Koinfektion auf ungefähr 10-36% geschätzt [1, 13]; eine effektive Präventionsmaßnahme existiert nicht [13, 29-31].

In vorangegangenen Dossiers zur Nutzenbewertung für HCV-infizierte Jugendliche wurde eine HCV-Ak-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 [97, 98]. Des Weiteren wurden in den Jahren 2004-2020 nur sehr wenige HCV-Fälle bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren an das RKI gemeldet, so dass eine HCV-Prävalenz von 0,4% bei Jugendlichen überschätzt sein dürfte [97, 98]. Laut S3-Leitlinie beträgt die Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen weniger als 0,1% [1]. Basierend auf den genannten Unsicherheiten und unter Berücksichtigung der rückläufigen Zahl der HCV-

Neuinfektionen bei den Jugendlichen [99] über die letzten Jahre wird eine Prävalenz von unter 0,1% für die Population der Jugendlichen somit ebenfalls als plausibel angesehen.

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 Jugendlichen gering zu halten, wird für das vorliegende Dossier die Prävalenz der Erkrankung bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) anhand der an das RKI gemeldeten Fälle abgeleitet. Dieses Vorgehen wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom G-BA als nachvollziehbar und plausibel angesehen [57, 58, 100, 101]. Die Daten basieren auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen in den Altersgruppen, die im Jahr 2021 für eine Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage kommen [99].

Für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren umfasst dies alle Patienten, die in den Jahren von 2004 bis 2020 in den relevanten Altersgruppen gemeldet wurden und somit im Jahr 2021 zur Zielpopulation (im Alter von 12 bis <18 Jahren) zählen. Zusätzlich werden die bis zur Abfrage beim RKI im Jahr 2021 gemeldeten Patienten zur Zielpopulation gerechnet. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 261 Jugendlichen [99]. Diese Zahl wird als Untergrenze der zu betrachtenden Population herangezogen. In den Jahren 2004 bis 2020 (Stand: 16. August 2021) wurden zusätzlich 148 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 409 Jugendlichen mit HCV-Infektion, die im Jahr 2021 in die relevante Altersgruppe (12 bis <18 Jahre) fallen [99].

Spontanheilungen 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, 17, 31, 32]. Somit ist eine Spontanheilung bei den Patienten in der relevanten Altersgruppe nicht zu erwarten. Die Wahrscheinlichkeit von Todesfällen in dieser Altersgruppe wird ebenfalls als sehr gering eingeschätzt.

Der Einfluss dieser Faktoren steht in der hier zu betrachtenden Teilpopulation der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren 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.

Aufgrund der bereits 2017 erfolgten Zulassung von DAA für die Population der Jugendlichen muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten in der Altersgruppe von 12 bis <18 Jahren bereits erfolgreich therapiert wurde. Insbesondere seit der Einführung der pangenotypischen Regime GLE/PIB (2019) und SOF/VEL (2020) ist davon auszugehen, dass die prävalente Population der Jugendlichen bereits therapiert wurde und es entsprechend keine prävalenten DAA-naiven Jugendlichen gibt, die für eine Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage

kommen. Die für die Behandlung von HCV-infizierten Jugendlichen zur Verfügung stehenden DAA-Therapieoptionen weisen Heilungsraten von ca. 95% auf. Basierend auf Daten von Chhatwal et al. wird für Deutschland von einem Therapieversagen unter einer NS5A-Therapie von 5,9% ausgegangen [102]. In einer weiteren Untersuchung von Chhatwal et al. wird für die USA von einem DAA-Therapieversagen von 8,3% ausgegangen, wobei die Mehrzahl der Patienten mit NS5A-Inhibitoren behandelt wird [103]. Im Folgenden wird im Mittel davon ausgegangen, dass 92,9% der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren bereits erfolgreich therapiert sind und lediglich bei 7,1% der Jugendlichen ein Therapieversagen vorliegt, das aufgrund der zur Verfügung stehenden und in den Leitlinien empfohlenen Therapien einem Versagen auf eine NS5A-basierte DAA-Therapie gleichzusetzen ist. Diese Jugendlichen kommen für eine Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage. Diese Annahme kann sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der realen Situation sein.

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

Gemäß IfSG sind neudiagnostizierte Fälle einer HCV-Infektion meldepflichtig und werden vom RKI regelmäßig berichtet. Die Daten bilden die Anzahl der Erstdiagnosen ab, erlauben aber keine Rückschlüsse auf den Infektionszeitpunkt, die Prävalenz zu einem bestimmten Zeitpunkt und das Vorliegen einer akuten oder chronischen HC.

Entsprechend einer Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI (SurvStat@RKI 2.0, [survstat.rki.de](http://survstat.rki.de)) wurden für das Jahr 2018 insgesamt 22 Fälle, für das Jahr 2019 insgesamt 15 Fälle und für 2020 acht Fälle von erstdiagnostizierter HC bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,49, 0,33 und 0,18 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [99]. Somit ist die Inzidenz in den letzten Jahren leicht gesunken.

Für die Population der Jugendlichen gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Im Jahr 2017 war die Inzidenz bei weiblichen Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit 0,63 zwar höher als bei den männlichen Jugendlichen (0,42), 2018, respektive 2019 lag sie aber bei den männlichen Jugendlichen wiederum höher (0,51, respektive 0,39) als bei den weiblichen (0,46, respektive 0,27). Im Jahr 2020 lag sie wiederum bei den weiblichen Jugendlichen höher (0,23 im Vergleich zu 0,13 bei den männlichen Jugendlichen) [99].

*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 [104]. Daher lassen Migrationsbewegungen

(Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [105]. 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 [106]. 2019 ist der Anteil der Bevölkerung mit Migrationshintergrund um weitere 2,1% gewachsen und 2020 um 1,8% [107, 108].

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) [109]. 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 [109].

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. In einem vom RKI durchgeführten Scoping-Review lag die HCV-Ak-Prävalenz in verschiedenen Gruppen von Migranten zwischen 0,4 und 1,9% [80, 110]. Dies entspricht ungefähr den Werten für die HCV-Prävalenz, die aus Studien in unterschiedlichen Settings (Asylsuchende, Patienten, die in Rettungsstellen behandelt werden oder Personen, die beim Hausarzt eine medizinische Gesundheitsuntersuchung durchführen lassen) entnommen werden und dort zwischen 0,4 und 2,3% liegen [79]. 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 hohem Einkommen und einer niedrigen/mittleren HCV-Prävalenz eingewandert sind [111, 112]. Es wurden 50 Studien mit 38.635 Migranten eingeschlossen und die anti-HCV-Seroprevalenz unter den Migranten wurde mit 1,9% (1,4-2,7%) ermittelt. Speziell unter Migranten aus Afrika (südlich der Sahara), Asien und Osteuropa und der älteren Population ergab sich eine höhere Prävalenz von 2,2-5,6%. In dieser Übersichtsarbeit liegen auch getrennte Angaben zu Kindern beziehungsweise Jugendlichen vor: In neun Studien nur mit Kindern (alle Migranten waren  $\leq 18$  Jahre alt; insgesamt 2.452 Migranten) ergab sich eine Prävalenz von 0,6% (0,3-1,3%) und in elf Studien, die Migranten im Alter von  $\leq 18$  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 Jugendlichen (12 bis  $< 18$  Jahre) erhoben wurden. Da jedoch diese Prävalenz nicht sehr unterschiedlich zu der für Deutschland geschätzten Prävalenz in der Population der Jugendlichen ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Prävalenz in dieser Population aufgrund der Zuwanderung in den nächsten Jahren steigen wird.

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 [113]. 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 [109]. 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. Die Einführung des HCV-Screenings im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgt für Personen ab dem 35. Lebensjahr und hat entsprechend keinen Einfluss auf die Prävalenz in der hier relevanten Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

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

Aufgrund der in den letzten Jahren erfolgten Zulassungen hochwirksamer und sehr verträglicher DAA ist von einer Abnahme der Prävalenz der chronischen HCV-Infektion in der Gesamtbevölkerung auszugehen [83].

Für Jugendliche mit einer chronischen HCV-Infektion sind die DAA LDV/SOF, SOF (in Kombination mit RBV) sowie die pangenotypischen DAA GLE/PIB und SOF/VEL zugelassen [66, 69-71]. Mit der Zulassung von SOF/VEL/VOX steht ein weiteres DAA-Regime für Jugendliche (12 bis <18 Jahre) unabhängig vom HCV-GT zur Verfügung [77]. Es 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.

#### ***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 unabhängig von der Einführung des HCV-Screenings im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung keine Zunahme der Prävalenz in der Zielpopulation der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) zu erwarten ist.

### Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz

Für das Jahr 2018 wurden insgesamt 5.891 HC-Fälle übermittelt (bundesweite Inzidenz: 7,1 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner). Dies entspricht im Vergleich zu 2017 (5,8 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner) einem Anstieg um 23% [114]. 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 [79, 114]. Für das Jahr 2019 wurden insgesamt 5.940 Fälle übermittelt, dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 7,1 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner und ist somit unverändert zum Jahr 2018 [81].

### Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren

Die für die Population der Jugendlichen für die Jahre 2018, 2019 und 2020 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (22, 15 und 8) und deren Inzidenz (0,49, 0,33 bzw. 0,18/100.000 Einwohner) [99] folgt einem leicht abnehmenden Trend (Abbildung 2 und Tabelle 3-2).

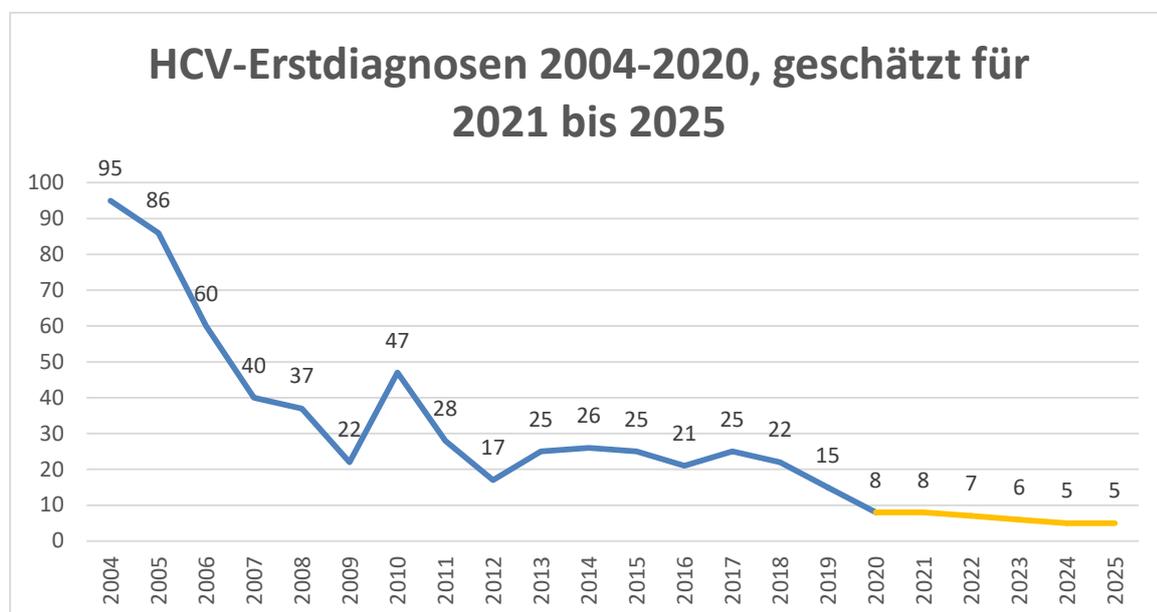


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2020, geschätzt für 2021 bis 2025 für die Population der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren

Quelle: [99] (2004 bis 2020), 2021 bis 2025 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 [9]. Die Einführung des HCV-Screenings im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung erfolgt für Personen ab dem 35. Lebensjahr und hat entsprechend keinen Einfluss auf die Prävalenz in der hier relevanten Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

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 [115].

Die zwischenzeitlich leicht 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 [79]. Von 2018 bis 2019 sind die Fallzahlen laut RKI in etwa gleich geblieben [80].

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

Eine Abnahme der Prävalenz geht im Grunde 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 den 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 [116], was im Folgejahr bereits abgebildet wurde [117, 118]. Seit dem zweiten Halbjahr 2017, mit der IfSG-Novellierung, sind die Fallzahlen zwischenzeitlich wieder leicht angestiegen [81]. Für eine bessere Interpretation der gestiegenen Fallzahlen empfiehlt das RKI eine Analyse möglicher Doppelmeldungen [79]. Von 2018 bis 2019 sind die Fallzahlen laut RKI in etwa gleich geblieben [80]. Im Jahr 2020 ist die Zahl der übermittelten HCV-Infektionen im Vergleich dazu deutlich abgefallen. Ob es sich um einen tatsächlichen Abfall handelt oder ob es durch die Belastung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes aufgrund der Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19)-Pandemie zu einer Untererfassung gekommen ist, lässt sich erst in den kommenden Jahren bewerten [119].

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 [81].

### **Zusammenfassung Inzidenz**

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben ausgeführter Szenarien wird angenommen, dass die Zahl der Erstdiagnosen für Jugendliche (12 bis <18 Jahre) 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 3-2: Gemeldete (2004 bis 2020) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2021 bis 2025

<b>Jahr</b>	<b>Anzahl der Erstdiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)</b>
2004	95 (9.038)
2005	86 (8.318)
2006	60 (7.536)
2007	40 (6.897)
2008	37 (6.265)
2009	22 (5.512)
2010	47 (5.313)
2011	28 (5.049)
2012	17 (4.996)
2013	25 (5.171)
2014	26 (5.879)
2015	25 (4.992)
2016	21 (4.444)
2017	25 (4.798)
2018	22 (5.900)
2019	15 (5.954)
2020	8 (4.570)
2021	8 (4.487)
2022	7 (4.289)
2023	6 (4.040)
2024	5 (3.636)
2025	5 (3.272)
Quellen:[99, 120]; 2021 bis 2025 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.

Aufgrund der optimierten IFN-freien antiviralen HCV-Therapie mit SOF/VEL/VOX zur Behandlung der HCV-GT 1-6-Infektionen ist in Zukunft eine Abnahme des Anteils von Patienten mit CHC in der Population der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) zu erwarten.

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

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

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)<sup>a</sup></b>
SOF/VEL/VOX wird zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg angewendet <ul style="list-style-type: none"> <li>• DAA-naive und DAA-erfahrene<sup>b</sup> Jugendliche, unabhängig vom GT, ohne oder mit kompensierter Zirrhose</li> </ul>	27-45	24-39
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen (2 Nachkommastellen) zu Grunde gelegt.</p> <p>b: Aufgrund der zur Verfügung stehenden und empfohlenen Therapieoptionen sind diese mit NS5A-erfahrenen Patienten gleichzusetzen.</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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/VEL/VOX ist für Jugendliche ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer HCV-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 im Jahr 2021 für eine Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage kommen sowie auf einer geschätzten Anzahl von Erstdiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren für das Jahr 2021 [99, 121]. Die Zahl der Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit einer HCV-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nur geschätzt werden und ist mit Unsicherheiten behaftet. Eine Berücksichtigung des Mindestgewichts von 30 kg kann aus den zur Verfügung stehenden Daten nicht vorgenommen werden und kann daher zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führen. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben Jugendliche im Alter von 12 bis <13 Jahren

ein durchschnittliches Körpergewicht von 47,1 kg [122]. Es wird entsprechend davon ausgegangen, dass Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren mehr als 30 kg wiegen.

### **DAA-naive Patienten**

Im Hinblick auf die HCV-infizierten Jugendlichen ist aufgrund der Vielzahl der zugelassenen teils pangenotypischen und gut wirksamen DAA-Therapien davon auszugehen, dass alle vor 2021 erfassten HCV-infizierten Jugendlichen mit einer DAA-Therapie behandelt werden, respektive wurden. Daher wird davon ausgegangen, dass alle prävalenten Jugendlichen bereits als DAA-erfahren betrachtet werden können. Die 2021 neu diagnostizierten Jugendlichen können hingegen als DAA-naiv betrachtet werden. Zum Zeitpunkt der Abfrage beim RKI wurden für das Jahr 2021 sechs Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und vier mit unbekanntem Alter gemeldet. Da die Abfrage beim RKI zu Beginn der zweiten Jahreshälfte von 2021 durchgeführt wurde (Stand 16. August 2021), werden für 2021 die gleichen Zahlen wie für 2020 angenommen (jeweils acht Patienten) [99]. Diese bilden die Unter- (acht Patienten), respektive Obergrenze (16 Patienten) der DAA-naiven Zielpopulation. Hierbei kann es sich jedoch sowohl um eine Überschätzung der Patientenzahl handeln (Vernachlässigung von Todesfällen; Annahme, dass alle Patienten >30 kg wiegen; Annahme, dass alle gemeldeten Fälle mit unbekanntem Alter in die relevante Patientenpopulation fallen) als auch um eine Unterschätzung der Patientenzahl (nicht alle Neuinfektionen werden entdeckt) handeln.

### **DAA-erfahrene, NS5A-vorbehandelte Patienten**

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben (siehe Abschnitt 3.2.3) wird davon ausgegangen, dass aufgrund der hohen SVR-Raten unter einer DAA-Therapie ein Großteil der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren bereits erfolgreich therapiert ist und lediglich bei einem kleinen Teil der Jugendlichen ein Therapieversagen vorliegt, das aufgrund der zur Verfügung stehenden und in den Leitlinien empfohlenen Therapien einem Versagen auf eine NS5A-basierte DAA-Therapie gleichzusetzen ist. Diese Jugendlichen kommen für eine Re-Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage. Basierend auf Daten von Chhatwal et al. wird von einem Therapieversagen unter einer NS5A-Therapie von 7,1% ausgegangen [102, 103]. Daher beläuft sich die Population der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Jugendlichen mit Therapieversagen auf 19-29 Patienten. Auch hier kann es sich aus den bereits genannten Gründen sowohl um eine Überschätzung als auch um eine Unterschätzung handeln.

Zusammen mit den im Jahr 2021 neu diagnostizierten Jugendlichen befinden sich insgesamt 27-45 Jugendliche von 12 bis <18 Jahre mit einer HCV-Infektion (unabhängig vom GT) in der Zielpopulation, die für eine Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage kommen.

### **Patienten mit Zirrhose**

Aussagen zum Anteil der Patienten mit kompensierter und dekomensierter Zirrhose können auf Basis verschiedener Literaturangaben getroffen werden: So entwickeln innerhalb von 20 Jahren ca. 2-35% der Patienten eine kompensierte Zirrhose; im Rahmen einer großen Meta-Analyse, die alle Arten von Studien aus unterschiedlichen Versorgungskontexten und Populationen berücksichtigte, wurde ein repräsentativer Wert von 16% ermittelt [123]. In der Publikation von Hüppe et al. 2008 wird angegeben, dass bei ca. 3% der erwachsenen Patienten

mit chronischer HCV-Infektion zum Untersuchungszeitpunkt eine kompensierte Zirrhose vorliegt, während dies in der Publikation von 2016 bei 15,7% der erwachsenen Patienten der Fall ist [18, 19]. Hierzu ist anzumerken, dass die Patienten in der letztgenannten Publikation im Mittel zehn Jahre älter und zu 43,2% therapieerfahren waren. Gewichtet wird entsprechend von einem Anteil von 4,6% der erwachsenen Patienten ausgegangen, bei denen eine kompensierte Zirrhose vorliegt. Bei HCV-infizierten Kindern und Jugendlichen liegt die Fibrose-, respektive Zirrhoserate noch vor dem 18. Lebensjahr bei 4-6% [38, 48]. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studie GS-US-G367-1175 lag bei keinem der 21 Patienten eine Zirrhose vor. Das Fortschreiten der Fibrose, respektive Zirrhose, steht unter anderem in Zusammenhang mit dem Alter der Patienten und weiteren Risikofaktoren wie Übergewicht und Alkoholkonsum. Aus diesem Grund kommt es bei HCV-Patienten normalerweise erst nach dem zweiten Lebensjahrzehnt zu einem Fortschreiten der Erkrankung bzw. zu einer dekompenzierten Zirrhose und in der Folge eventuell zu der Notwendigkeit einer Lebertransplantation [38]. Entsprechend wird im Hinblick auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet von SOF/VEL/VOX bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren davon ausgegangen, dass es keine Patienten mit dekompenzierter Zirrhose oder Zustand nach Lebertransplantation gibt, respektive dass ihre Anzahl nicht-quantifizierbar ist.

Legt man 73.274.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2020 (Stand Juli 2021) gesetzlich krankenversichert waren (inklusive mitversicherter Angehöriger) [124], und eine Bevölkerungszahl von 83.400.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2020 zugrunde [125], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,9% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert war. Daraus ergeben sich insgesamt 24-39 Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion (unabhängig vom GT, mit oder ohne kompensierter Zirrhose), die mit SOF/VEL/VOX behandelt werden können.

Tabelle 3-4: Bestimmung der GKV-Patienten in der Zielpopulation der HCV-infizierten Jugendlichen ab einem Alter von 12 bis &lt;18 Jahren

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation<sup>a,b</sup></b>	
Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit SOF/VEL/VOX erhalten	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz: Jugendliche mit einer chronischen HCV-Infektion (beim RKI gemeldete Fälle von 2004-2020) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Davon Anzahl der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten, bei denen ein Versagen auf eine DAA-Therapie vorliegt (7,1%)<sup>c,d</sup></li> </ul> </li> <li>• Inzidenz: DAA-naive Jugendliche (2021)<sup>e</sup></li> </ul>	261-409  19-29  8-16
Gesamt	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAA-erfahrene Jugendliche mit Versagen auf eine NS5A-basierte Therapie (2004-2020) + DAA-naive Jugendliche (2021)</li> </ul>	27-45
Anzahl der GKV-Patienten (87,9%), die eine Therapie mit SOF/VEL/VOX erhalten	24-39
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAA-erfahrene Jugendliche mit Versagen auf eine NS5A-basierte Therapie (2004-2020)</li> <li>• DAA-naive Jugendliche (2021)</li> </ul>	17-25  7-14
<p>a: Annahmen für das Jahr 2021.</p> <p>b: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen (2 Nachkommastellen) zu Grunde gelegt.</p> <p>c: Ausgehend von der Annahme, dass alle Jugendlichen von 12 bis &lt;18 Jahren, die zwischen 2004 und 2020 mit HCV diagnostiziert wurden, mittlerweile eine der seit 2017 für Jugendliche zugelassenen DAA-Therapieoptionen erhielten. Sofern ein Therapieversagen auf eine NS5A-freie DAA-Therapie vorlag, ist davon auszugehen, dass eine Re-Therapie mit einem NS5A-basierten Regime erfolgte. Somit sind diese Jugendlichen alle NS5A-erfahren.</p> <p>d: Ausgehend von der Annahme, dass bei 7,1% der Jugendlichen ein Therapieversagen vorliegt, das aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapien einem Versagen auf eine NS5A-basierte DAA-Therapie gleichzusetzen ist.</p> <p>e: Zum Zeitpunkt der Abfrage beim RKI wurden für das Jahr 2021 sechs Patienten im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren und vier mit unbekanntem Alter gemeldet. Da die Abfrage beim RKI zu Beginn der zweiten Jahreshälfte von 2021 durchgeführt wurde (Stand 16. August 2021), werden für 2021 die gleichen Zahlen wie für 2020 angenommen (jeweils acht Patienten) [99].</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; RKI: Robert Koch-Institut; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>	

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 <sup>a</sup>
SOF/VEL/VOX	DAA-erfahrene <sup>b</sup> Jugendliche ab einem Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit einer chronischen HCV-Infektion unabhängig vom Genotyp, ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Nicht-quantifizierbar	17-25

a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte, die Zahlen werden ohne Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. In Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. Bei allen Berechnungen wurden für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen (2 Nachkommastellen) zu Grunde gelegt.

b: Aufgrund der zur Verfügung stehenden und empfohlenen Therapieoptionen sind diese mit NS5A-erfahrenen Patienten gleichzusetzen.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis C-Virus; NS: Nichtstruktur-Protein; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 im Jahr 2021 für eine Therapie mit SOF/VEL/VOX in Frage kommen. Diese Patienten können gemäß Zulassung eine Therapie mit SOF/VEL/VOX beginnen. Des Weiteren wurden die für die relevante Population bereits zugelassenen DAA LDV/SOF, SOF (in Kombination mit RBV), GLE/PIB und SOF/VEL bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2.4).

### 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 und auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen. 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] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020 Nov;58(11):1110-31.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS): Surveillance Case Definitions. Hepatitis C, Acute 2016 Case Definition 2016. URL: <https://ndc.services.cdc.gov/> (aufgerufen am: 17.09.2021).

- [4] Centers for Disease Control and Prevention. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDS): Surveillance Case Definitions. Hepatitis C, Acute 2020 Case Definition 2020. URL: <https://ndc.services.cdc.gov/> (aufgerufen am: 17.09.2021).
- [5] 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.
- [6] Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology – a clinical textbook. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2017.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal of hepatology. 2020 Nov;73(5):1170-218.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] World Health Organisation. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending Viral Hepatitis. June 2016.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [14] 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.
- [15] Daw MA, El-Bouzedi AA, Ahmed MO, Dau AA, Agnan MM, Draha AM. Geographic integration of hepatitis C virus: A global threat. World journal of virology. 2016 Nov 12;5(4):170-82.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.

- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Manns M, Wedemeyer H, Wiegand J. *Handbuch Hepatitis C: Diagnostik, Verlauf, Therapie*. Bremen: UNI-MED Verlag; 2009.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] El-Guindi MA. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. 2016 Jun;19(2):83-95.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Dezember 2019, zuletzt geändert am 20. November 2020. In Kraft getreten am 12. Februar 2021.
- [34] 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.

- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (GU-RL): Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion. 20. November 2020.
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie: Einführung eines Screenings auf Hepatitis-B- und auf Hepatitis-C-Virusinfektion. 20. November 2020.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2014 Jun 21;20(23):7312-24.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Lee J, Conniff J, Kraus C, Schrager 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.
- [44] Perri GA, Khosravani H. Complications of end-stage liver disease. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2016 Jan;62(1):44-50.
- [45] 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.
- [46] Tang L, Marcell L, Kottlilil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:29.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *The American journal of surgical pathology*. 1995 Dec;19(12):1409-17.
- [52] 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.

- [53] 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.
- [54] von Eckardstein A. Laboratory diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. *LaboratoriumsMedizin*. 2015 01/16;38.
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 15. Februar 2018.
- [56] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018.
- [57] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C,  $\geq 6$  und  $< 18$  Jahre). 1. April 2021.
- [58] 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.
- [59] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis  $< 18$  Jahren. 24. Juni 2021.
- [60] Pawlotsky JM. Hepatitis C treatment: the data flood goes on-an update from the liver meeting 2014. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):468-79.
- [61] Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *The New England journal of medicine*. 2014 May 15;370(20):1889-98.
- [62] Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *The New England journal of medicine*. 2015 Dec 31;373(27):2599-607.
- [63] Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Annals of internal medicine*. 2015 Jul 07;163(1):1-13.
- [64] Susser S, Dietz J, Vermehren J, Peiffer K-H, Passmann S, Perner D, et al. European RAVs database: frequency and characteristics of RAVs in treatment-naive and DAA-experienced patients (oral presentation). *Journal of hepatology*. 2016;64(Suppl 2):139.
- [65] Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etzkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology*. 2016 Aug;64(2):370-80.

- [66] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [67] Lawitz E, Flamm S, Yang JC, Pang PS, Zhu Y, Svarovskaia E, et al. Retreatment of Patients Who Failed 8 or 12 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir-Based Regimens With Ledipasvir/Sofosbuvir for 24 Weeks. *EASL Journal of hepatology*. 2015;62, Supplement 2:192.
- [68] 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.
- [69] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [70] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [71] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg und 200 mg/50 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [72] Wyles D, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle BP, Martin R, Afdhal NH, et al. Post-treatment resistance analysis of hepatitis C virus from phase II and III clinical trials of ledipasvir/sofosbuvir. *Journal of hepatology*. 2017.
- [73] Ahmed A, Felmlee DJ. Mechanisms of Hepatitis C Viral Resistance to Direct Acting Antivirals. *Viruses*. 2015 Dec 18;7(12):6716-29.
- [74] Aghemo A, De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):428-38.
- [75] 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.
- [76] Pawlotsky JM. Hepatitis C Virus Resistance to Direct-Acting Antiviral Drugs in Interferon-Free Regimens. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):70-86.
- [77] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.
- [78] Rodriguez-Torres M, Glass S, Hill J, Freilich B, Hassman D, Di Bisceglie A, et al. P0901: The pan-genotypic NS3/4A protease inhibitor GS-9857 demonstrates potent antiviral activity in patients infected with HCV genotype 1, 2, 3 or 4 in a 3-day monotherapy study. *Journal of hepatology*. 2015;62, Supplement 2:682.
- [79] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. Hepatitis-C-Melddaten nach IfSG, 2016-2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. 25. Juli 2019.
- [80] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30/31. Virushepatitis B und D sowie Virushepatitis C im Jahr 2019. 23. Juli 2020.
- [81] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Datenstand 1. März 2020.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Georg Thieme Verlag Stuttgart/Gesundheitswesen. 1999;61(Sonderheft 2):110-4.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [92] Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. Epidemiology and infection. 2017 Oct;145(14):2873-85.
- [93] Hassenstein MJ, Aarabi G, Ahnert P, Becher H, Franzke CW, Fricke J, et al. [Self-reported infections in the German National Cohort (GNC) in the context of the current research landscape]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2020 Apr;63(4):404-14.
- [94] 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.
- [95] Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020 Apr;5(4):374-92.
- [96] Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2019 Jun;4(6):477-87.
- [97] 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.

- [98] 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.
- [99] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen und Inzidenz 2004-2021 bei Jugendlichen. 2021. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 16.08.2021).
- [100] 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.
- [101] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1016. 23. Dezember 2020.
- [102] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Kanwal F, Wang X, Roberts M, et al. Poster number #FRI-233: Projection of Patients who Fail Treatment in the Era of Direct-Acting Antivirals. EASL Amsterdam 2017.
- [103] Chhatwal J, Chen Q, Ayer T, Bethea ED, Kanwal F, Kowdley KV, et al. Hepatitis C virus re-treatment in the era of direct-acting antivirals: projections in the USA. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018 Apr;47(7):1023-31.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/07/PD19_271_12411.htm) (aufgerufen am: 11. September 2019).
- [107] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 279 vom 28. Juli 2020: Bevölkerung mit Migrationshintergrund 2019 um 2,1% gewachsen: schwächster Anstieg seit 2011. 2020. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/07/PD20\\_279\\_12511.htm](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/07/PD20_279_12511.htm) (aufgerufen am: 27.04.2021).
- [108] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 151 vom 29. März 2021: Ausländische Bevölkerung im Jahr 2020 um 1,8% gewachsen. 2021. URL: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21\\_151\\_125.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/03/PD21_151_125.html) (aufgerufen am: 27.04.2021).
- [109] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2017. 19. Juli 2018.
- [110] Sperle I, Steffen G, Leendertz SA, Sarma N, Beermann S, Thamm R, et al. Prevalence of Hepatitis B, C, and D in Germany: Results From a Scoping Review. *Frontiers in public health*. 2020;8:424.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, November 2016.
- [114] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Datenstand: 1. März 2019.
- [115] 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](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html) (aufgerufen am: 18. August 2021).
- [116] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [117] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [118] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [119] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis C im Jahr 2020. 15. Juli 2021.
- [120] Robert Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 Query HCV-Erstdiagnosen: Fallzahlen 2004-2021. 2021. URL: <https://survstat.rki.de/Content/Query/Create.aspx> (aufgerufen am: 16. August 2021).
- [121] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation für SOF/VEL/VOX. 2021.
- [122] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=85506497&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=13351080&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=85506497&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=13351080&p_ityp=H&p_fid=) (aufgerufen am: 16.09.2021).
- [123] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. Hepatology. 2008 Aug;48(2):418-31.
- [124] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli 2021.
- [125] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2020 für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&v=2> (aufgerufen am: 26.07.2021).

### 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 3-6 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 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	SOF/VEL/VOX: 56 d
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL/VOX: 84 d
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive und NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL/VOX: 84 d
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich GLE/PIB 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	GLE/PIB: 56 d
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus 8 oder 12 Wochen	GLE/PIB: 56 oder 84 d
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	LDV/SOF: 56 d
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	LDV/SOF: 84 d RBV: 84 d
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168 d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich GLE/PIB 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	GLE/PIB: 56 d
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen	GLE/PIB: 56 oder 84 d
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 16 Wochen	1 Behandlungszyklus von 16 Wochen	GLE/PIB: 112 d
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>d</sup>	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen	SOF:84 oder 168 d RBV: 84 oder 168 d
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	SOF: 168 d RBV: 168 d
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus 8 oder 12 Wochen	GLE/PIB: 56 oder 84 d
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose; nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	1 x täglich GLE/PIB 16 Wochen	1 Behandlungszyklus von 16 Wochen	GLE/PIB: 112 d

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	LDV/SOF: 84 d RBV: 84 d
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168 d
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
Beobachtendes Abwarten <sup>f</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<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: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (HCV-GT 1, 2, 4-6, mit kompensierter Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>e: Patienten, die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>f: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit werden im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulationen der DAA-naiven und DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle in Tabelle 3-6 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet [1-4, 7]

### **Angaben zum Behandlungsmodus von SOF/VEL/VOX**

Die Dauer der Behandlung mit SOF/VEL/VOX (400 mg/100 mg/100 mg) beträgt gemäß Fachinformation acht Wochen für DAA-naive HCV-infizierte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ohne Zirrhose, unabhängig vom HCV-GT. Für DAA-naive HCV-infizierte Jugendliche mit kompensierter Zirrhose jeglichen HCV-GT beträgt die Dauer der Behandlung 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Bei DAA-naiven HCV-GT 3-infizierten Jugendlichen mit kompensierter Zirrhose kann ebenfalls eine 8-wöchige Therapie erwogen werden [1].

Für die Therapie von DAA-erfahrenen (NS5A-naiven/erfahrenen) Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose unabhängig vom HCV-GT wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Alle Patienten erhalten einmal täglich SOF/VEL/VOX [1].

### **Angaben zum Behandlungsmodus von GLE/PIB**

GLE/PIB wird gemäß Fachinformation einmal täglich verabreicht. Die Dauer der Behandlung mit GLE/PIB beträgt für die Teilpopulationen der therapienaiven, entsprechend DAA-naiven Patienten, mit HCV-GT 1, 4-6 oder HCV-GT 2- oder 3 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) acht Wochen.

Bei Versagen einer Therapie mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV (Teilpopulation der therapieerfahrenen; DAA-naiv oder DAA-erfahren, NS5A-naiven Patienten) ist die Therapiedauer für Patienten mit HCV-GT 1, 4-6 oder HCV-GT 2 acht Wochen (ohne Zirrhose), respektive 12 Wochen (mit kompensierter Zirrhose), für Patienten mit HCV-GT 3 (ohne oder mit kompensierter Zirrhose) 16 Wochen [2].

### **Angaben zum Behandlungsmodus von LDV/SOF**

Gemäß Fachinformation wird die Therapie LDV/SOF allein oder in Kombination mit RBV durchgeführt [3].

Die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF beträgt bei Patienten ohne Zirrhose gemäß Fachinformation 12 Wochen (Teilpopulation: DAA-naiv oder DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 1, 4-6) – mit folgender Ausnahme: Bei therapienaiven Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion ohne Zirrhose kann LDV/SOF für acht Wochen in Betracht gezogen werden [3].

Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose beträgt die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF 24 Wochen (Teilpopulation: DAA-naiv oder DAA-erfahren, NS5A-naiv, HCV-GT 1, 4-6) – mit folgenden Ausnahmen: LDV/SOF für 12 Wochen kann bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Zudem ist LDV/SOF

in Kombination mit RBV für 12 Wochen für Patienten mit kompensierter Zirrhose ebenfalls zugelassen. Die Therapie erfolgt jeweils durch täglich einmalige Gabe von LDV/SOF sowie ggf. zweimalige Gabe von RBV [3].

### Angaben zum Behandlungsmodus von SOF+RBV

Gemäß Fachinformation wird die Therapie mit SOF in Kombination mit RBV durchgeführt [4].

Bei Jugendlichen der relevanten Teilpopulation – DAA-naiv, HCV-GT 2- oder 3 – ist die Dauer der Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV wie folgt: bei Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion beträgt die Dauer der Behandlung gemäß Fachinformation 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 (IL)-28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren. Bei einer HCV-GT 3-Infektion erfolgt die Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV über eine Zeitspanne von 24 Wochen. Die Therapie erfolgt jeweils durch täglich einmalige Gabe von SOF sowie zweimalige Gabe von RBV [4].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>zbAM</b>			
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen (56 d)
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive und NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF/VEL/VOX 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)
<b>zVT</b>			
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit. Zirrhose	1 x täglich GLE/PIB 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen (56 d)
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen (56 oder 84 d)
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen (56 d)
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen (168 d)
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich GLE/PIB 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen (56 d)
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen (56 oder 84 d)
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	1 x täglich GLE/PIB 16 Wochen	1 Behandlungszyklus von 16 Wochen (112 d)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>d</sup>	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 12 oder 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 oder 24 Wochen (84 oder 168 d)
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich SOF 2 x täglich RBV 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen (168 d)
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	1 x täglich GLE/PIB 8 oder 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 oder 12 Wochen (56 oder 84 d)
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	1 x täglich GLE/PIB 16 Wochen	1 Behandlungszyklus von 16 Wochen (112 d)
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 2 x täglich RBV 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen (168 d)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
Beobachtendes Abwarten <sup>f</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich	
<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: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit kompensierter Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>e: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>f: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; 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 3-8 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 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naïve Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	SOF/VEL/ VOX: 56 d	SOF/VEL/ VOX: 400/100/ 100 mg/d	SOF/VEL/VOX: 22.400/5.600/5.600 mg
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	SOF/VEL/ VOX: 84 d	SOF/VEL/ VOX: 400/100/ 100 mg/d	SOF/VEL/VOX: 33.600/8.400/8.400 mg
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naïve und NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/ VOX: 84 d	SOF/VEL/ VOX: 400/100/ 100 mg/d	SOF/VEL/VOX: 33.600/8.400/8.400 mg
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naïve Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB 56 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 16.800/6.720 mg
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 56 d oder 84 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 16.800/6.720 mg oder 25.200/10.080 mg
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF: 56 d	LDV/SOF: 90/400 mg/d	LDV/SOF: 5.040/22.400 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 84 d	LDV/SOF: 90/400 mg/d RBV:600 mg- 1.000 mg	LDV/SOF: 7.560/33.600 mg RBV: 50.400-84.000 mg
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 168 d	LDV/SOF: 90/400 mg/d	LDV/SOF: 15.120/67.200 mg
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB: 56 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 16.800/6.720 mg
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB: 56 d oder 84 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 16.800/6.720 mg oder 25.200/10.080 mg
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB: 112 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 33.600/13.440 mg
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>d</sup>	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF: 84 d oder 168 d RBV: 84 d oder 168 d	SOF: 400 mg/d RBV: 600- 1.000 mg/d	SOF: 33.600 mg oder 67.200 mg RBV: 50.400-84.000 mg oder 100.800-168.000 mg-
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF: 400 mg/d RBV: 600- 1.000 mg/d	SOF: 67.200 mg RBV: 100.800-168.000 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB 56 d oder 84 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 16.800/6.720 mg oder 25.200/10.080 mg
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB: 112 d	GLE/PIB 300/120 mg/d	GLE/PIB: 33.600/13.440 mg
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 84 d	LDV/SOF: 90/400 mg/d RBV:600 mg- 1.000 mg	LDV/SOF: 7.560/33.600 mg RBV: 50.400-84.000 mg
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 168 d	LDV/SOF: 90/400 mg/d	LDV/SOF: 15.120/67.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
Beobachtendes Abwarten <sup>f</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit kompensierter Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>e: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>f: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wird auf Basis der Angaben zur Dosierung aus der jeweiligen Fachinformation des betrachteten Arzneimittels und den von der jährlichen

Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr eingeschätzt [1-4, 7, 8]. Für die Kostenberechnung wird ein Standardpatient mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg (für Patienten im Alter von 12 bis unter 13 Jahren) bzw. 67,0 kg (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt [9].

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL/VOX**

#### ***8-wöchige Therapie***

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL/VOX einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg/100 mg/100 mg verabreicht [1]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 8 Wochen 56 Tabletten.

400/100/100 mg (1x400/100/100 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*56 Behandlungstage im Jahr = 56 Tabletten = 22.400/5.600/5.600 mg.

#### ***12-wöchige Therapie***

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL/VOX einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg/100 mg/100 mg verabreicht [1]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 12 Wochen 84 Tabletten.

400/100/100 mg (1x400/100/100 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Tabletten = 33.600/8.400/8.400 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von GLE/PIB**

#### ***8-wöchige Therapie***

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von GLE/PIB beträgt 300 mg/120 mg (3x 100 mg/40 mg Tabletten GLE/PIB) pro Tag [2]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von acht Wochen 168 Tabletten.

300/120 mg (3x100/40 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*56 Behandlungstage im Jahr = 168 Tabletten = 16.800/6.720 mg.

#### ***12-wöchige Therapie***

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von GLE/PIB beträgt 300 mg/120 mg (3x 100 mg/40 mg Tabletten GLE/PIB) pro Tag [2]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 12 Wochen 252 Tabletten.

300/120 mg (3x100/40 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr = 252 Tabletten = 25.200/10.080 mg.

#### ***16-wöchige Therapie***

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von GLE/PIB beträgt 300 mg/120 mg (3x 100 mg/40 mg Tabletten GLE/PIB) pro Tag [2]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 16 Wochen 336 Tabletten.

300/120 mg (3x100/40 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*112 Behandlungstage im Jahr = 336 Tabletten = 33.600/13.440 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF**

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von LDV/SOF variiert in Abhängigkeit des Alters sowie des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung können 90/400 mg oder 45/200 mg Tabletten bzw. 45/200 mg oder 33,75/150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [3, 10]. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten im Alter von 12 bis unter 13 Jahren beträgt 47,1 kg [9]. Da laut Fachinformation für Kinder und Jugendliche  $\geq 35$  kg eine Dosierung von 90/400 mg gegeben werden soll, wurden hier die niedrigeren Dosierungen nicht berücksichtigt.

#### ***8-wöchige Therapie***

Gemäß Fachinformation wird LDV/SOF einmal täglich in einer Gesamtdosis von 90 mg/400 mg verabreicht [3]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von acht Wochen 56 Tabletten.

90/400 mg (1x90/400 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*56 Behandlungstage im Jahr = 56 Tabletten = 5.040/22.400 mg.

#### ***12-wöchige Therapie***

Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3]. Für RBV siehe Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV.

LDV/SOF wird einmal täglich in einer Gesamtdosis von 90 mg/400 mg verabreicht [3]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 12 Wochen 84 Tabletten.

90/400 mg (1x90/400 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Tabletten = 7.560/33.600 mg.

#### ***24-wöchige Therapie***

LDV/SOF wird einmal täglich in einer Gesamtdosis von 90 mg/400 mg verabreicht [3]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 24 Wochen 168 Tabletten.

90/400 mg (1x90/400 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr = 168 Tabletten = 15.120/67.200 mg.

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

Gemäß Fachinformation wird die Therapie mit SOF in Kombination mit RBV durchgeführt [4]. Für RBV siehe Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV.

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. 200/150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [4, 11]. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten im Alter von 12 bis <13 Jahren beträgt 47,1 kg [9]. Da laut Fachinformation für Kinder und Jugendliche  $\geq 35$  kg eine Dosierung von 400 mg gegeben werden soll, wurden hier die niedrigeren Dosierungen nicht berücksichtigt.

### ***12-wöchige Therapie***

Gemäß Fachinformation wird SOF einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg verabreicht [4]. Dies entspricht bei einer Therapiedauer von 12 Wochen 84 Tabletten.

400 mg (1x400 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Tabletten = 33.600 mg.

### ***24-wöchige Therapie***

SOF wird einmal täglich in einer Gesamtdosis von 400 mg verabreicht [4].

Die Tagesdosis von 400 mg wird bei einer Therapiedauer von 24 Wochen an 168 Tagen verabreicht (entspricht 168 Tabletten).

400 mg (1x400 mg Tabletten) pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage im Jahr = 168 Tabletten = 67.200 mg.

### **Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV**

Für RBV erfolgt eine gewichtsbasierte Dosierung [3, 4]. Zur Berechnung wird das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten im Alter von 12 bis unter 13 Jahren (47,1 kg) bzw. von Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren (67,0 kg) zugrunde gelegt [9].

Laut den Fachinformationen von SOF und LDV/SOF werden für Patienten mit einem Körpergewicht von 47,1 kg 600 mg RBV pro Tag und für Patienten mit einem Körpergewicht von 67,0 kg 1.000 mg RBV pro Tag empfohlen [3, 4].

### ***12-wöchige Therapie***

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines 12-Jährigen (47,1 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 600 mg, aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends.

600 mg pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage pro Jahr = 252 Tabletten = 50.400 mg.

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines 17-Jährigen (67,0 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 1.000 mg, aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends.

1.000 mg pro Behandlungstag\*84 Behandlungstage pro Jahr = 420 Tabletten = 84.000 mg.

**24-wöchige Therapie**

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines 12-Jährigen (47,1 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 600 mg, aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends.

600 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 504 Tabletten = 100.800 mg

Basierend auf dem berechneten durchschnittlichen Körpergewicht eines 17-Jährigen (67,0 kg) ergibt sich eine tägliche Dosis von 1.000 mg, aufgeteilt auf zwei Dosen, morgens und abends.

1.000 mg pro Behandlungstag\*168 Behandlungstage pro Jahr = 840 Tabletten = 168.000 mg

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: Kosten des zbAM und der zVT

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)<sup>a</sup></b>	<b>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)<sup>b</sup></b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
SOF/VEL/VOX (Vosevi <sup>®</sup> 400/100/100 mg x 28 Tbl.)	20.036,29 €	20.034,52 € (1,77 €; 0,00 €)
LDV/SOF (Harvoni <sup>®</sup> 90/400 mg x 28 Tbl.)	14.995,06 €	14.993,29 € (1,77 €; 0,00 €)
SOF (Sovaldi <sup>®</sup> 400 mg x 28 Tbl.)	14.349,04 €	14.347,27 € (1,77 €; 0,00 €)
GLE/PIB (Maviret <sup>®</sup> 100/40 mg x 84 Tbl.)	14.995,06 €	14.993,29 € (1,77 €; 0,00 €)

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)<sup>a</sup></b>	<b>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)<sup>b</sup></b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
RBV (Ribavirin-ratiopharm <sup>®</sup> 200 mg, 84 Tbl.) <sup>c</sup>	385,07 €	365,55 € (1,77 €, 17,75 €)
RBV (Ribavirin-ratiopharm <sup>®</sup> 200 mg, 168 Tbl.) <sup>c</sup>	769,63 €	731,86 € (1,77 €, 36,00 €)
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>Stand: Lauer-Taxe: 15.08.2021</p> <p>a: Entsprechend der Zulassung kann anstelle der Gabe von einmal täglich einer Tablette SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg auch die Gabe von einmal täglich zwei Tabletten SOF/VEL/VOX 200/50/50 mg erfolgen. Da es für die Gabe von zwei anstelle einer Tablette jedoch keine Rationale gibt, wird davon ausgegangen, dass die Behandlung von Jugendlichen regelhaft mit der Gabe von einmal täglich einer Tablette SOF/VEL/VOX 400/100/100 mg durchgeführt wird.</p> <p>b: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>d: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>e: Ribavirin-ratiopharm<sup>®</sup> wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von CHC angewendet. Laut Fachinformation erhalten Patienten mit &lt;75 kg Körpergewicht 1.000 mg RBV [8]. Da der Fachinformation keine Angaben zur genauen Dosierung bei Jugendlichen zu entnehmen sind, basieren die Angaben zur Dosierung von RBV auf den Fachinformationen von SOF und LDV/SOF [3, 4].</p> <p>AMG: Arzneimittelgesetz; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tablette; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-9 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt [12].

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)

### 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 3-10 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zbAM und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>zbAM</b>				
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	Keine	-	-
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	Keine	-	-
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter. Zirrhose	Keine	-	-

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	HCV-RNA-Bestimmung HBV-Bestimmung	2x 1x	2x 1x
<b>zVT</b>				
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	Keine	-	-
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	Keine	-	-
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	Keine		-
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-

<b>Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	Keine	-	-
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	Keine	-	-
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>d</sup>	DAA-naiv <sup>e</sup> HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>e</sup> HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	Keine	-	-
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	-	-
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	Keine		-
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>				
Beobachtendes Abwarten <sup>f</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit kompensierter Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit kompensierter Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>e: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>f: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

Analog zum Vorgehen des G-BA wird davon ausgegangen, dass die HCV-RNA-Bestimmung regelhaft bei allen aktiven Therapien und entsprechend regelhaft unterschiedlich nur im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten anfällt [13-15]. Es entstehen bei der Anwendung des zbAM SOF/VEL/VOX hier zusätzliche Kosten in Höhe von 89,50 € pro Test (EBM 32823; Stand: 3. Quartal 2021). Es wird angenommen, dass zu Beginn und dann alle 12 Wochen zur Kontrolle des Therapieerfolgs eine HCV-RNA-Bestimmung durchgeführt wird.

Bei einer Behandlung mit SOF/VEL/VOX, LDV/SOF, GLE/PIB sowie SOF in Kombination mit RBV soll einmalig vor Beginn der Behandlung untersucht werden, ob eine HBV-Infektion vorliegt [1-4, 7]. Diese Leistung ist nur im Vergleich zur zVT beobachtendes Abwarten regelhaft unterschiedlich. Hier kommt es bei der Anwendung des zbAM SOF/VEL/VOX zu zusätzlichen Kosten in Höhe von 106,40 € (EBM 32781, 32614, 32617 und 32823; Stand: 3. Quartal 2021).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
HCV-RNA-Bestimmung (32823)	89,50 €
HBV-Bestimmung	
• Nachweis von HBsAg (32781)	• 5,50 €
• Nachweis von HBc-Ak (32614)	• 5,90 €
• Nachweis von HBs-Ak (32617)	• 5,50 €
• Quantitativer Nachweis von HBV-DNA (32823)	• 89,50 €
	=106,40 €

Ag: Antigen; Ak: Antikörper; c: Kern; DNA: Desoxyribonukleinsäure; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HB: Hepatitis B; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; RNA: Ribonukleinsäure; s: Oberfläche

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

Die aufgeführten Kosten pro Einheit zur Bestimmung der HCV-RNA sowie eine HBV-Infektion wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen (Stand: 3. Quartal 2021; <https://www.kbv.de/html/ebm.php>).

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zbAM und die zVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>zbAM</b>			
<i>DAA-naïve Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	Keine	0,00 €
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	Keine	0,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	HCV-RNA- Bestimmung HBV-Bestimmung	285,40 (2x 89,50 € +106,40 €)
<b>zVT</b>			
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4- 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4- 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV	Keine	0,00 €
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	Keine	0,00 €
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV	Keine	0,00 €
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV	Keine	0,00 €
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>d</sup>	DAA-naiv <sup>e</sup> , HCV- GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>e</sup> HCV- GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	Keine	0,00 €
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	Keine	0,00 €
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	Keine	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>			
Beobachtendes Abwarten <sup>f</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich	
<p>a: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>e: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>f: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zbAM und die zVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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
<b>zbAM</b>					
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
SOF/VEL/VOX 8 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne Zirrhose	SOF/VEL/VOX 40.069,04 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL/VOX 40.069,04 €
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 mit kompensierter Zirrhose <sup>a</sup>	SOF/VEL/VOX 60.103,56 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL/VOX 60.103,56 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX 60.103,56 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL/VOX 60.103,56 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
SOF/VEL/VOX 12 Wochen	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF/VEL/VOX 60.103,56 €	285,40 €	0,00 €	SOF/VEL/VOX 60.388,96 €
<b>zVT</b>					
<i>DAA-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB 29.986,58 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 29.986,58 €
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €
LDV/SOF 8 Wochen	TN HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 29.986,58 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 29.986,58 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 44.979,87 € ±RBV 1.097,41 € 1.829,27 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF±RBV 44.979,87 € 46.809,14 € <sup>d</sup>
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 89.959,74 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 89.959,74 €
<i>DAA-naïve Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren mit HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
GLE/PIB 8 Wochen	TN HCV-GT 2- oder 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	GLE/PIB 29.986,58 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 29.986,58 €
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	TE HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG-IFN/RBV	GLE/PIB 59.973,16 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 59.973,16 €
SOF+RBV 12 oder 24 Wochen <sup>e</sup>	DAA-naïv <sup>f</sup> , HCV-GT 2 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen: SOF: 43.041,81 € RBV: 1.097,41 € 1.829,27 € 24 Wochen: SOF: 86.083,62 € RBV: 2.195,58 € 3.659,30 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 44.139,22 oder 44.871,08 €  88.279,20 € oder 89.742,92 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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
SOF+RBV 24 Wochen	DAA-naiv <sup>f</sup> HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	SOF 86.083,62 € RBV 2.195,58 € 3.659,30 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 88.279,20 € oder 89.742,92 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-naive Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren abhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
GLE/PIB 8 oder 12 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 1, 2, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 29.986,58 € oder 44.979,87 €
GLE/PIB 16 Wochen <sup>b</sup>	HCV-GT 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose, nach Versagen einer Therapie mit PEG- IFN/RBV+SOF oder SOF+RBV	GLE/PIB 59.973,16 €	0,00 €	0,00 €	GLE/PIB 59.973,16 €
LDV/SOF±RBV 12 Wochen <sup>c</sup>	HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 44.979,87 € ±RBV 1.097,41 € 1.829,27 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF±RBV 44.979,87 € 46.809,14 € <sup>d</sup>
LDV/SOF 24 Wochen	HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 89.959,74 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 89.959,74 €
<i>DAA-erfahrene, NS5A-erfahrene Jugendliche von 12 bis &lt;18 Jahren unabhängig vom HCV-GT ohne oder mit kompensierter Zirrhose</i>					
Beobachtendes Abwarten <sup>g</sup>	HCV-GT 1-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	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 Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Gemäß Fachinformation kann SOF/VEL/VOX für acht Wochen bei DAA-naiven Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einer HCV-GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden [1].</p> <p>b: GLE/PIB kann bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit PEG-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV versagt hat, für acht (HCV-GT 1, 2, 4-6, ohne Zirrhose), 12 (mit einer HCV-GT 1, 2, 4-6, mit Zirrhose) oder 16 Wochen (HCV-GT 3, ohne oder mit Zirrhose) angewendet werden [2].</p> <p>c: LDV/SOF (ohne RBV) wird bei Patienten ohne Zirrhose für 12 Wochen angewendet. LDV/SOF (ohne RBV) kann für 12 Wochen bei Patienten mit kompensierter Zirrhose mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden. Alternativ kann LDV/SOF für Patienten mit kompensierter Zirrhose auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [3].</p> <p>d: Die angegebene Spanne ergibt sich aus den Kosten der LDV/SOF-Therapie ohne RBV sowie der LDV/SOF-Therapie in Kombination mit RBV.</p> <p>e: Laut Fachinformation von SOF kann bei Patienten mit CHC vom GT 2 erwogen werden, die Dauer der Therapie möglicherweise über 12 Wochen hinaus auf bis zu 24 Wochen zu verlängern; dies gilt insbesondere für Subgruppen mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28B-Non-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf PEG-IFN und RBV) assoziiert waren [4].</p> <p>f: Patienten die für eine Therapie mit SOF in Frage kommen, können nicht DAA-erfahren und gleichzeitig NS5A-naiv sein, da alle für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren verfügbaren Therapien entweder einen NS5A-Inhibitor oder SOF beinhalten. Eine Re-Therapie mit SOF+RBV wird nicht empfohlen [5, 6].</p> <p>g: Nach Auffassung des G-BA handelt es sich bei den DAA-erfahrenen Patienten nicht um eine Patientengruppe in relevanter Größenordnung, entsprechend wurden keine getrennten zVT nach DAA-Vorbehandlungsstatus festgelegt. Aus Gründen der Vollständigkeit wird im vorliegenden Dossier ergänzend die Teilpopulation der DAA-erfahrenen Patienten betrachtet und die für diese Gruppe in Frage kommenden zVT herangezogen, insbesondere da SOF/VEL/VOX primär als Salvage-Regime für die Patientengruppe der DAA-erfahrenen entwickelt wurde. Die zVT beobachtendes Abwarten für die Teilpopulation der DAA-erfahrenen, NS5A-erfahrenen Patienten begründet sich darin, dass für diese Patientengruppe zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine Therapieoption zur Verfügung steht (siehe Abschnitte 3.1.2 und 3.2.2).</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur-Protein; PEG-IFN: Peginterferon alfa; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TE: Therapieerfahren; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; 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/VEL/VOX kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

***Antikoagulanzen: Dabigatranetexilat***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX und Dabigatranetexilat ist kontraindiziert. Es stehen andere Antikoagulanzen für die Therapie zur Verfügung, beispielsweise Vitamin-K-Antagonisten.

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

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX und Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ist kontraindiziert. Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Beispiele: Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam), ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile.

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

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX und einem der antimykobakteriellen Wirkstoffe Rifampicin oder Rifabutin ist kontraindiziert. Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiele: Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) und die Tuberkulose in Deutschland zudem sehr selten ist (5,8 Erkrankungen/100.000 Einwohner) [16], ergibt sich keine relevante Einschränkung der Verordnungsanteile.

***Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX und Johanniskraut ist kontraindiziert. Da zur Behandlung der Depression alternative Antidepressiva zur Verfügung stehen (Beispiele: Sertralin, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram), ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile.

***3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktaseinhibitoren: Rosuvastatin***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX und Rosuvastatin ist kontraindiziert. Zur Behandlung von Hypercholesterinämie stehen andere Statine, wie beispielsweise Atorvastatin, zur Verfügung.

***Orale Kontrazeptiva: Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel***

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln ist kontraindiziert. Es stehen alternative Verhütungsmethoden (beispielsweise ausschließlich Progesteron-haltige Verhütungsmittel oder nichthormonelle Methoden) 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-367-1175 zu Jugendlichen mit einer chronischen HCV-Infektion brach kein Patient die Studie ab.

## Marktanteile

Neben den Kontraindikationen und der Anzahl an Therapieabbrüchen sind für die Berechnung der tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile im vorliegenden Fall primär mögliche alternative Therapieoptionen zu beachten.

*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.*

SOF/VEL/VOX stellt eine weitere wichtige pangenotypische Therapieoption zur Behandlung jugendlicher Patienten dar. Es wird damit gerechnet, dass im ersten Jahr (2021) etwa 20% aller Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) mit SOF/VEL/VOX behandelt werden. Im Jahr 2022 wird ein Marktanteil von ca. 15% für Jugendliche (Jahresmittel 2022) erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 10% für Jugendliche (Jahresmittel 2023) 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).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (Stand: 3. Quartal 2021) 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. Fachinformation Vosevi® 400 mg/100 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [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.
- [6] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. Addendum. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2020 Nov;58(11):1110-31.
- [7] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Epclusa® 400 mg/100 mg und 200 mg/50 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [8] ratiopharm GmbH. Fachinformation Ribavirin-ratiopharm 200 mg und 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand der Information: September 2020.
- [9] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=85506497&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=13351080&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=85506497&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=13351080&p_ityp=H&p_fid=) (aufgerufen am: 16.09.2021).
- [10] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 33,75 mg/150 mg und 45 mg/200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [11] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [12] Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für SOF/VEL/VOX. 2021.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21. Januar 2021.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C,  $\geq 6$  und <18 Jahre). 1. April 2021.
- [16] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Datenstand 1. März 2020.

### 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (European Public Assessment Report [EPAR] – Produktinformation) von SOF/VEL/VOX 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 SOF/VEL/VOX sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der CHC-Virusinfektion hat.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von SOF/VEL/VOX bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg ist die Einnahme von einer 400/100/100 mg Tablette oder von zwei 200/50/50 mg Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die empfohlene Behandlungsdauer für alle HCV-Genotypen ist in Tabelle 3-14 aufgeführt.

Tabelle 3-14: Empfohlene Behandlungsdauer für SOF/VEL/VOX für alle HCV-GT bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg

Patientengruppe	Behandlungsdauer
DAA-naive Patienten ohne Zirrhose	8 Wochen
DAA-naive Patienten mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen 8 Wochen können bei Patienten mit einer GT 3-Infektion in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
DAA-vorbehandelte Patienten <sup>a</sup> ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	12 Wochen
<p>a: In klinischen Studien waren DAA-vorbehandelte Patienten mit Kombinationstherapien behandelt worden, die eines der folgenden Arzneimittel enthielten: Daclatasvir, Dasabuvir, Elbasvir, Grazoprevir, LDV, Ombitasvir, Paritaprevir, SOF, VEL, VOX (zusammen mit SOF und VEL für weniger als 12 Wochen angewendet).</p> <p>DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; LDV: Ledipasvir; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir</p>	

### *Versäumte Dosis*

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

Bei Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme sollten die Patienten eine zusätzliche Dosis SOF/VEL/VOX einnehmen. Wenn es mehr als 4 Stunden nach der Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis SOF/VEL/VOX erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

### *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 SOF/VEL/VOX erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL/VOX wurde bei dialysepflichtigen Patienten mit ESRD nicht untersucht. SOF/VEL/VOX 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 Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT] Klasse A) ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL/VOX erforderlich. SOF/VEL/VOX wird nicht bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B oder C) empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei Kindern unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von weniger als 30 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Art der Anwendung*

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tablette(n) im Ganzen zu schlucken, zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette weder zu zerkauen noch zu zerkleinern.

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

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke P-Glykoprotein (P-gp)-Induktoren und/oder starke Cytochrom P450 (CYP)-Induktoren sind (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Rosuvastatin oder Dabigatranetexilat (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln, wie kombinierte orale Verhütungsmittel oder vaginale Hormonringe (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

##### ***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 SOF/VEL/VOX 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 SOF/VEL/VOX 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 sowie darauf

hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.

### ***Koinfektion mit HCV/HBV***

Zur Anwendung von SOF/VEL/VOX bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAA berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV-koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.

### ***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL/VOX 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).

### ***Leberfunktionsstörung***

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse A) ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL/VOX erforderlich. Die Anwendung von SOF/VEL/VOX wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klassen B oder C) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Patienten nach Lebertransplantation***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL/VOX bei der Behandlung von HCV-Infektionen bei Patienten, die eine Lebertransplantation erhalten haben, wurde nicht untersucht. Die Behandlung mit SOF/VEL/VOX in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) sollte sich an der Beurteilung des potentiellen Nutzens und der potentiellen Risiken für den jeweiligen Patienten orientieren.

### ***Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren oder mittelstarken CYP-Induktoren***

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

### ***Anwendung zusammen mit starken Organo-Anion-Transporter (OATP)1B-Inhibitoren***

Arzneimittel, die starke OATP1B-Inhibitoren sind (z. B. Ciclosporin) können die Plasmakonzentration von VOX wesentlich erhöhen, deren Sicherheit noch nicht erwiesen ist.

Die gleichzeitige Anwendung starker OATP1B-Inhibitoren mit SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### ***Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV***

Für SOF/VEL/VOX wurde gezeigt, dass es die Tenofovir-Exposition erhöht, wenn es im Rahmen eines HIV-Behandlungsregimes, das Tenofovirdisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Verstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält, angewendet wird. Die Sicherheit von Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung mit SOF/VEL/VOX und einem pharmakokinetischen Verstärker ist nicht erwiesen. Die potentiellen Risiken und der potentielle Nutzen einer gleichzeitigen Anwendung von SOF/VEL/VOX mit der Fixkombinationstablette, die Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat enthält, oder Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor (z. B. Darunavir) sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Nierenfunktionsstörung. Patienten, die SOF/VEL/VOX gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder mit Tenofovirdisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofovirdisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat.

#### ***Anwendung bei Patienten mit Diabetes***

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer DAA-Behandlung gegen 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. 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.

#### ***Sonstige Bestandteile***

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Da SOF/VEL/VOX SOF, VEL und VOX enthält, kann es während der Behandlung mit SOF/VEL/VOX zu allen Wechselwirkungen kommen, die für die jeweiligen Einzelwirkstoffe festgestellt wurden.

### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

#### ***Potentielle Auswirkungen von SOF/VEL/VOX auf andere Arzneimittel***

VEL und VOX sind Inhibitoren des Wirkstofftransporter P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des OATP1B1 und des OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL/VOX mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Arzneimittel, die empfindliche Substrate dieser Transporter sind und für die bekannt ist, dass erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden Ereignissen assoziiert sind, sind kontraindiziert (siehe Tabelle 3-15). Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) und Rosuvastatin (OATP1B und BCRP-Substrat) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-15).

#### ***Potentielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf SOF/VEL/VOX***

SOF, VEL und VOX sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. VEL und VOX sind Substrate der Wirkstofftransporter OATP1B1 und OATP1B3. In vitro wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von VEL vorwiegend durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 und von VOX vorwiegend durch CYP3A4 beobachtet.

#### ***Arzneimittel, die zu einer Verringerung der Plasmaexposition von SOF/VEL/VOX führen können***

Arzneimittel, die starke P-gp-Induktoren und/oder starke CYP2B6-, CYP2C8- oder CYP3A4-Induktoren sind (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut), können zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL/VOX vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOF/VEL/VOX ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-15).

Arzneimittel, die mittelstarke P-gp-Induktoren und/oder mittelstarke CYP-Induktoren sind (z. B. Efavirenz, Modafinil, Oxcarbazepin oder Rifapentin), können zu verringerten Plasmakonzentrationen von SOF, VEL und/oder VOX führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL/VOX vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Tabelle 3-15).

#### ***Arzneimittel, die zu einer Erhöhung der Plasmaexposition von SOF/VEL/VOX führen können***

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von SOF, VEL oder VOX führen. Arzneimittel, die OATP1B, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu erhöhten Plasmakonzentrationen von VEL oder VOX führen. Die gleichzeitige Anwendung starker Inhibitoren von OATP1B (z. B. Ciclosporin) mit SOF/VEL/VOX wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Tabelle 3-15). Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit SOF/VEL/VOX, die durch P-gp-, BCRP- und CYP-Inhibitoren vermittelt werden, sind nicht zu erwarten. SOF/VEL/VOX kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

**Pharmakodynamische Wechselwirkungen*****Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten***

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit SOF/VEL/VOX 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.

***Mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln behandelte Patientinnen***

Die gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln kann das Risiko für einen Alanin-Aminotransferase(ALT)-Anstieg erhöhen und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation und Tabelle 3-15).

***Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL/VOX und anderen Arzneimitteln***

Tabelle 3-15 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potentiell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90%-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte [GLSM] innerhalb [ $\leftrightarrow$ ], oberhalb [ $\uparrow$ ] oder unterhalb [ $\downarrow$ ] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien, die entweder mit SOF/VEL/VOX oder mit den Einzelsubstanzen (SOF, VEL und/oder VOX) durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter SOF/VEL/VOX auftreten können. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-15: Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL/VOX und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL</b>					
<i>Antazida</i>					
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: $\leftrightarrow$ Sofosbuvir $\downarrow$ Velpatasvir $\leftrightarrow$ Voxilaprevir				Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und Vosevi einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<i>H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten</i>					
Famotidin (40 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) <sup>c</sup>  Famotidin gleichzeitig mit Vosevi angewendet  Cimetidin <sup>d</sup> Nizatidin <sup>d</sup> Ranitidin <sup>d</sup>  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Beobachtet:				H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu Vosevi angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		
Famotidin (40 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) <sup>c</sup>  Famotidin 12 Stunden vor Vosevi angewendet  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Beobachtet:				
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔		
	Voxilaprevir	↔	↔		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>Protonenpumpeninhibitoren</b>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) <sup>c</sup>  Omeprazol 2 Stunden vor Vosevi angewendet  Lansoprazol <sup>d</sup> Rabeprazol <sup>d</sup> Pantoprazol <sup>d</sup> Esomeprazol <sup>d</sup>  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Beobachtet: Sofosbuvir	↓ 0,77 (0,65; 0,91)	↓ 0,73 (0,67; 0,79)		Protonenpumpeninhibitoren können mit Vosevi angewendet werden und zwar in einer Dosis, die eine mit Omeprazol 20 mg vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
	Velpatasvir	↓ 0,43 (0,38; 0,49)	↓ 0,46 (0,41; 0,52)		
	Voxilaprevir	↓ 0,76 (0,69; 0,85)	↔		
Omeprazol (20 mg einmal täglich) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) <sup>c</sup>  Omeprazol 4 Stunden nach Vosevi angewendet  (Die Erhöhung des gastrischen pH-Wertes vermindert die Löslichkeit von Velpatasvir)	Beobachtet: Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↓ 0,49 (0,43; 0,55)	↓ 0,49 (0,43; 0,55)		
	Voxilaprevir	↔	↔		
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>					
Amiodaron	Die Wirkung auf die Amiodaron-, Voxilaprevir-, Velpatasvir- und Sofosbuvir- Konzentration ist nicht bekannt.				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 Vosevi wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Vorsicht ist geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
Digoxin (0,25 mg Einzeldosis) <sup>e</sup> + Velpatasvir (100 mg Einzeldosis)  (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die Velpatasvir-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir				
	Beobachtet: Digoxin	↑ 1,88 (1,71; 2,08)	↑ 1,34 (1,13; 1,60)		
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>					
Dabigatranetexilat (75 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) + Voxilaprevir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>  (Hemmung von P-gp)	Auswirkungen auf die Sofosbuvir-, Velpatasvir- und Voxilaprevir-Konzentrationen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi zusammen mit Dabigatranetexilat ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	Beobachtet: Dabigatran	↑ 2,87 (2,61; 3,15)	↑ 2,61 (2,41; 2,82)		
Edoxaban  (Hemmung von OATP1B1)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Edoxaban (aktiver Metabolit) ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Edoxaban wird nicht empfohlen. Sollte ein direkter Xa-Inhibitor als notwendig erachtet werden, können Apixaban oder Rivaroxaban in Betracht gezogen werden.
Vitamin-K-Antagonisten  (Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Vosevi)	Wechselwirkungen nicht untersucht.				Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Vosevi mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>					
Phenytoin Phenobarbital  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die Anwendung von Vosevi mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
Carbamazepin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Vosevi zusammen mit Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	Beobachtet: Sofosbuvir	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
<b>ANTIMYKOTIKA</b>					
Ketoconazol  (Hemmung von P-gp und CYP3A)	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↑ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Ketoconazol erforderlich.
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich) + Velpatasvir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>  Itraconazol <sup>d</sup> Posaconazol <sup>d</sup> Isavuconazol <sup>d</sup>  (Hemmung von P-gp und CYP3A)	Auswirkungen auf die Ketoconazol- Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Ketoconazol				
	Beobachtet: Velpatasvir	↑ 1,29 (1,02; 1,64)	↑ 1,71 (1,35; 2,18)		
Voriconazol  (CYP3A-Hemmung)	Wechselwirkungen wurden nur mit Voxilaprevir untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↑ Velpatasvir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Voriconazol erforderlich.
Voriconazol (200 mg zweimal täglich) + Voxilaprevir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Beobachtet: Voxilaprevir	↔	↑ 1,84 (1,66; 2,03)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>					
Rifampicin (Einzeldosis)  (Hemmung von OATP1B)	Wechselwirkungen wurden nur mit Velpatasvir und Voxilaprevir untersucht.  Erwartung: ↔ Rifampicin ↔ Sofosbuvir				Die Anwendung von Vosevi mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin (600 mg Einzeldosis) + Velpatasvir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Beobachtet: Velpatasvir	↑ 1,28 (1,05; 1,56)	↑ 1,46 (1,17; 1,83)		
Rifampicin (600 mg Einzeldosis) + Voxilaprevir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↑ 11,10 (8,23; 14,98)	↑ 7,91 (6,20; 10,09)		
Rifampicin (Mehrfachdosis)  (Induktion von P-gp und CYP)	Auswirkungen auf die Rifampicin- Exposition nicht untersucht.  Erwartung: ↔ Rifampicin				
Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Sofosbuvir (400 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Beobachtet: Sofosbuvir	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Velpatasvir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Velpatasvir	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Voxilaprevir	↔	↓ 0,27 (0,23; 0,31)		
Rifabutin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir  Beobachtet: Sofosbuvir				
		↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Rifapentin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN</b>					
Tenofoviridisoproxilfumarat  (Hemmung von P-gp)	Es wurde nachgewiesen, dass Vosevi die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C <sub>max</sub> ) war während der gleichzeitigen Behandlung mit Vosevi und Darunavir + Ritonavir + Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin um etwa 40% höher.  Patienten, die gleichzeitig Tenofoviridisoproxilfumarat und Vosevi erhalten, sollten auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das Tenofoviridisoproxilfumarat enthält (siehe Abschnitt 4.4).				
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (600/200/300 mg einmal täglich) <sup>g</sup> + Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>f, h</sup>  (Induktion von CYP)	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht Erwartung: ↓ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Beobachtet:					
Efavirenz	↔	↔	↔	↔	
Sofosbuvir	↑ 1,38 (1,14; 1,67)	↔			
Velpatasvir	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)		
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirafenamid (200/25/25 mg einmal täglich) <sup>i</sup> + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	Beobachtet:				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirafenamid erforderlich.
Rilpivirin	↔	↔	↔		
Sofosbuvir	↔	↔			
Velpatasvir	↔	↔	↔		
Voxilaprevir	↔	↔	↔		
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN</b>					
Atazanavir, geboostert durch Ritonavir (300 + 100 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	Auswirkungen auf die Atazanavir- und Ritonavir-Exposition nicht untersucht.  Erwartung: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir zu einer erhöhten Konzentration von Voxilaprevir führt. Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Atazanavir- haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
Beobachtet:					
Sofosbuvir	↑ 1,29 (1,09; 1,52)	↑ 1,40 (1,25; 1,57)			
Velpatasvir	↑ 1,29 (1,07; 1,56)	↑ 1,93 (1,58; 2,36)			

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
	Voxilaprevir	↑ 4,42 (3,65; 5,35)	↑ 4,31 (3,76; 4,93)		
Darunavir, geboostert durch Ritonavir (800 + 100 mg einmal täglich) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich) <sup>j</sup> + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A)	Beobachtet: Darunavir	↔	↔	↓ 0,66 (0,58; 0,74)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Darunavir (geboostert durch Ritonavir) oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Ritonavir	↑ 1,60 (1,47; 1,75)	↑ 1,45 (1,35; 1,57)	↔	
	Sofosbuvir	↓ 0,70 (0,62; 0,78)	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	
	Voxilaprevir	↑ 1,72 (1,51; 1,97)	↑ 2,43 (2,15; 2,75)	↑ 4,00 (3,44; 4,65)	
Lopinavir  (Hemmung von OATP1B)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Lopinavir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↑ Voxilaprevir				Eine gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Lopinavir- haltigen Therapien wird nicht empfohlen.
<b>ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN</b>					
Raltegravir (400 mg zweimal täglich) <sup>k</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat (200/300 mg einmal täglich) <sup>j</sup> + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>f, h</sup>	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi, Raltegravir oder Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich.
	Beobachtet: Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,48)	
	Sofosbuvir	↔	↔		
	Velpatasvir	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi	
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>		
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamidfumarat (150/150/200/10 mg einmal täglich) <sup>l</sup> + Sofosbuvir/ Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B, P-gp/BCRP und CYP3A)	Beobachtet: Elvitegravir	↔	↔	↑ 1,32 (1,17; 1,49)	Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamidfumarat erforderlich.	
	Cobicistat	↔	↑ 1,50 (1,44; 1,58)	↑ 3,50 (3,01; 4,07)		
	Tenofovir	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔			
	Sofosbuvir	↑ 1,27 (1,09; 1,48)	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↑ 1,46 (1,30; 1,64)		
	Voxilaprevir	↑ 1,92 (1,63; 2,26)	↑ 2,71 (2,30; 3,19)	↑ 4,50 (3,68; 5,50)		
Dolutegravir (50 mg einmal täglich) + Sofosbuvir/ Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>h</sup>	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht Erwartung: ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Dolutegravir erforderlich.	
	Beobachtet: Dolutegravir	↔	↔	↔		
	Sofosbuvir	↔	↔			
	Velpatasvir	↔	↔	↔		
<b>PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL</b>						
Johanniskraut  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die Anwendung von Vosevi zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>					
Atorvastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir/Velpatasvir untersucht. Erwartung: ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Atorvastatin 20 mg nicht übersteigt.
Atorvastatin (40 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir (400/100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	Beobachtet: Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		
Rosuvastatin	Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Vosevi zusammen mit Rosuvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B und BCRP)	Beobachtet: Rosuvastatin	↑ 18,9 (16,2; 22,0)	↑ 7,4 (6,7; 8,2)		
Pravastatin	Auswirkungen auf Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin mit Vosevi ist in einer Dosis möglich, die Pravastatin 40 mg nicht übersteigt.
Pravastatin (40 mg Einzeldosis) + Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>  (Hemmung von OATP1B)	Beobachtet: Pravastatin	↑ 1,89 (1,53; 2,34)	↑ 2,16 (1,79; 2,60)		
Andere Statine  (Hemmung von OATP1B)	Auswirkungen auf Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin nicht untersucht.				Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Vosevi wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>					
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit Sofosbuvir untersucht Erwartung: ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Methadon erforderlich.
Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg täglich]) + Sofosbuvir (400 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	Beobachtet: R-Methadon	↔	↔	↔	
	S-Methadon	↔	↔	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑ 1,30 (1,00; 1,69)		
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>					
Ciclosporin (600 mg Einzeldosis) <sup>f</sup> + Sofosbuvir (400 mg Einzeldosis) <sup>e</sup>  (Hemmung von OATP1B oder P-gp oder BCRP)	Beobachtet: Ciclosporin	↔	↔		Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Ciclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
	Sofosbuvir	↑ 2,54 (1,87; 3,45)	↑ 4,53 (3,26; 6,30)		
Ciclosporin (600 mg Einzeldosis) <sup>e</sup> + Velpatasvir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	Velpatasvir	↑ 1,56 (1,22; 2,01)	↑ 2,03 (1,51; 2,71)		
Ciclosporin (600 mg Einzeldosis) <sup>e</sup> + Voxilaprevir (100 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Ciclosporin	↔	↔		
	Voxilaprevir	↑ 19,0 (14,1; 25,6)	↑ 9,4 (7,4; 12,0)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die Velpatasvir- oder Voxilaprevir-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Velpatasvir ↔ Voxilaprevir				Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.
Tacrolimus (5 mg Einzeldosis) <sup>e</sup> + Sofosbuvir (400 mg Einzeldosis) <sup>f</sup>	Beobachtet: Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,09 (0,84; 1,40)		
	Sofosbuvir	↓ 0,97 (0,65; 1,43)	↑ 1,13 (0,81; 1,57)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) <sup>a,b</sup>				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit Vosevi
	Wirkstoff	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>					
Norgestimat/Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg) + Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400/100/100 mg einmal täglich) + Voxilaprevir (100 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	Beobachtet:				Vosevi zusammen mit Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Alternative Verhütungsmethoden (z. B. ausschließlich Progesteron- haltige Verhütungsmittel oder nicht-hormonelle Methoden) sollten in Betracht gezogen werden.
	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
<b>STIMULANTIEN</b>					
Modafinil  (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Modafinil ↓ Sofosbuvir ↓ Velpatasvir ↓ Voxilaprevir				Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi mit Modafinil wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<p>a: Mittleres Verhältnis (90%-KI) der pharmakokinetischen Parameter der Wirkstoffe, die gleichzeitig mit den zu untersuchenden Wirkstoffen (ein Wirkstoff allein oder beide in Kombination) angewendet wurden. Kein Effekt = 1,00.</p> <p>b: Alle Wechselwirkungsstudien wurden an gesunden Probanden durchgeführt.</p> <p>c: Bereich, unterhalb dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70%.</p> <p>d: Dies sind Arzneimittel innerhalb einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.</p> <p>e: Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich: 80-125%.</p> <p>f: Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143%.</p> <p>g: Angewendet als Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination.</p> <p>h: Angewendet als Sofosbuvir, Velpatasvir in Fixdosiskombination.</p> <p>i: Angewendet als Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirafenamid in Fixdosiskombination.</p> <p>j: Angewendet als Emtricitabin, Tenofoviridisoproxilfumarat in Fixdosiskombination.</p> <p>k: Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50-200%.</p> <p>l: Angewendet als Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofovirafenamid in Fixdosiskombination.</p> <p>AUC: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; C<sub>max</sub>: Maximaler Plasmaspiegel; C<sub>min</sub>: Minimaler Plasmaspiegel; CYP: Cytochrom P450; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein</p>					

## Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

### Schwangerschaft

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

### *SOF*

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es war jedoch nicht möglich, die bei der Ratte erreichten Bereiche der SOF-Exposition im Verhältnis zur menschlichen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis genau abzuschätzen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### *VEL*

In tierexperimentellen Studien wurden Hinweise auf eine mögliche Reproduktionstoxizität gesehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

### *VOX*

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Aus Vorsichtsgründen wird SOF/VEL/VOX während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob SOF, Metabolite von SOF, VEL oder VOX in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass VEL und Metabolite von SOF in die Milch übergehen. Bei der Verabreichung an laktierende Ratten wurde VOX im Plasma der gesäugten Jungtiere nachgewiesen.

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

### *Fertilität*

Es liegen keine Daten zur Wirkung von SOF/VEL/VOX auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von SOF, VEL oder VOX auf die Fertilität.

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

SOF/VEL/VOX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Die höchsten dokumentierten Dosen von SOF, VEL und VOX waren Einzeldosen von jeweils 1.200 mg, 500 mg und 900 mg. In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden mit SOF und VEL wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet und die

unerwünschten Ereignisse waren in Häufigkeit und Schweregrad mit denen vergleichbar, die in den Placebogruppen beobachtet wurden. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die VOX 900 mg erhielten, waren Diarrhoe (34%), Übelkeit (17%) und Kopfschmerzen (9%).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit SOF/VEL/VOX. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit SOF/VEL/VOX umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen sowie die Beobachtung des klinischen Status des Patienten. Der zirkulierende Hauptmetabolit von SOF, GS-331007, kann mittels Hämodialyse mit einem Extraktionsverhältnis von 53% effizient entfernt werden. Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer signifikanten Entfernung von VEL oder VOX, da VEL und VOX in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden sind.

*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.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Gemäß Annex IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) gelten für SOF/VEL/VOX folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und 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 3-16: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Schwere Bradykardie und Herzblock bei der Anwendung in Kombination mit Amiodaron
	HBV-Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	Rezidiv eines HCC
	Auftreten eines HCC
<b>Fehlende Informationen</b>	Sicherheit bei schwangeren Frauen
	Sicherheit bei Patienten mit vorherigem HCC
	Sicherheit bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung
HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus	

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Schwere Bradykardie und Herzblock bei Anwendung zusammen mit Amiodaron	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.4, 4.5, und 4.8</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
HBV-Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitt 4.4</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Rezidiv eines HCC	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer Studie zum Rezidiv eines HCC vorliegen.
Auftreten eines HCC	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung 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.
<b>Fehlende Informationen</b>	
Sicherheit bei schwangeren Frauen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.6</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 2</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Sicherheit bei Patienten mit vorherigem HCC	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung Die Notwendigkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung wird neu bewertet, sobald die Ergebnisse einer geplanten Studie zum Rezidiv eines HCC vorliegen.
Sicherheit bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Abschnitte 4.2, 4.4, und 5.2</li> <li>• Packungsbeilage Abschnitt 3</li> </ul> Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <p>Keine</p>
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus	

*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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) [1] von SOF/VEL/VOX 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 Vosevi (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.

[2] Gilead Sciences Ireland UC. EU Risk Management Plan for Vosevi® (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Fixed-Dose Combination). 2021.

### 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 3-18 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 3-18 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 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zbAM 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.	Überwachung der Herzfunktion	„[...] Amiodaron sollte nur bei mit Vosevi 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 Vosevi eingeleitet werden soll, die Herzfunktion, wie oben beschrieben, überwacht werden.	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)
		<p>Alle Patienten, die gleichzeitig Amiodaron anwenden oder kürzlich angewendet haben, sollten hinsichtlich der Symptome einer Bradykardie und eines Herzblocks gewarnt sowie darauf hingewiesen werden, dass im Falle eines Auftretens dieser Symptome unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen ist.“</p> <p>(Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	
2.	Überwachung einer HBV-Reaktivierung	<p>„Zur Anwendung von Vosevi bei Patienten, die mit HCV/Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, liegen keine Daten vor. Fälle von HBV-Reaktivierung, teilweise mit Todesfolge, wurden während oder nach der Behandlung mit DAAs berichtet. Bei allen Patienten sollte vor Behandlungsbeginn ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV/HBV-koinfizierte Patienten unterliegen dem Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher entsprechend aktuell geltender klinischer Richtlinien überwacht und behandelt werden.“</p> <p>(Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
3.	Überwachung des Nierenfunktion	<p>„[...] Patienten, die Vosevi gleichzeitig mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder mit Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit einem geboosterten HIV-Proteaseinhibitor erhalten, sollten auf Tenofovir assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen von Tenofoviridisoproxilfumarat, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat.“</p> <p>(Seite 5-6, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
4.	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>[...].“</p> <p>(Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

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)
5.	Überwachung der Blutgerinnung	„Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit Vosevi verändern kann, wird eine engmaschige Überwachung der INR-Werte empfohlen.“ (Seite 7, Abschnitt 4.5)	Nein
6.	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	„Die gleichzeitige Anwendung von Vosevi und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Vorsicht ist geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.“ (Seite 10, Abschnitt 4.5)	Nein
7.	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	„Es ist keine Dosisanpassung von Vosevi oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.“ (Seite 17, Abschnitt 4.5)	Nein
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; INR: International Normalized Ratio			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) von SOF/VEL/VOX vom September 2021 entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.*

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 3. Quartal 2021 (<https://www.kbv.de/html/ebm.php>).

*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 Vosevi (Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir). Stand der Information: September 2021.