

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern von 3 bis
<6 Jahren*

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

Stand: 04.02.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den betrachteten Patientenpopulationen und den zVT	10
Tabelle 3-2: Wirkstoffe und entsprechende Produkte sowie deren Anwendungsgebiete in Bezug auf eine Behandlung der CHC bei Kindern	12
Tabelle 3-3: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der medizinischen Erkenntnisse der CHC bei Kindern zwischen 3 und <6 Jahren	14
Tabelle 3-4: Gemeldete (2004 bis 2021) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2022 bis 2026	38
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-6: Bestimmung der GKV-Patienten ^a in der Zielpopulation der HCV-infizierten Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis <6 Jahren	41
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	72
Tabelle 3-16: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Tabletten anwenden	78
Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen anwenden	79
Tabelle 3-18: Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL und anderen Arzneimitteln	85
Tabelle 3-19: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	98
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	98

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen.....	20
Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2021, geschätzt für 2022 bis 2026 für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
AUC	Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (Area Under The Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BIS	Bedarfsorientiert, Integriert, Sektorübergreifend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHC	Chronische Hepatitis C
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Maximaler Plasmaspiegel
C _{min}	Minimaler Plasmaspiegel
COBI	Cobicistat
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
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECDC	Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (European Centre for Disease Prevention and Control)
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLE	Glecaprevir
GT	Genotyp
HBV	Hepatitis B-Virus
HC	Hepatitis C
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IFN	Interferon
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
MwSt.	Mehrwertsteuer
NS	Nichtstruktur-Protein
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic Anion Transporting Polypeptide)
PEG-IFN	Peginterferon alfa
P-gp	P-Glykoprotein
PIB	Pibrentasvir
RAV	Resistenz-assoziierte Varianten
RBV	Ribavirin

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
SPHERE-C	Sero-Prevalence Survey for Hepatitis C in Europe
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TN	Therapienaiv
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VEL	Velpatasvir
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 (SOF/VEL) wird bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung

bezieht sich auf die Erweiterung der Zulassung von SOF/VEL auf Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren¹.

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 [2-6]. 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 [7] und schloss in früheren Verfahren HCV/HIV-koinfizierte Patienten mit in die Bewertung ein [7-9]. 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 beschriebenen Patientenpopulationen und zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) herangezogen.

Tabelle 3-1: Übersicht zu den betrachteten Patientenpopulationen und den zVT

Population	zVT ^a
<i>Kinder von 3 bis <6 Jahren</i>	
<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 1-, 4-, 5- oder 6-Infektion 	LDV/SOF
<ul style="list-style-type: none"> HCV-GT 2- oder 3-Infektion 	SOF+RBV
<p>a: Seit dem 21. Juni 2021 steht mit GLE/PIB eine pangenotypische Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren zur Verfügung. Da der patientenrelevante Nutzen von GLE/PIB durch den G-BA erst kürzlich festgestellt wurde, wird GLE/PIB in dieser Altersgruppe als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, der im Verfahren zu SOF/VEL/VOX bezüglich der Therapieoption SOF/VEL anmerkte „Die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir wird bereits in der Evidenz erwähnt. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.“ [10].</p> <p>GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; VOX: Voxilaprevir; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

¹ In der aktuellen Produktinformation wird das Anwendungsgebiet wie folgt beschrieben: Patienten ab einem Alter von 3 Jahren [1]. Allerdings wurde SOF/VEL nach der in 2016 erfolgten Zulassung für Erwachsene und der in 2020 erfolgten Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche (ab einem Alter von 6 Jahren und einem Gewicht von mindestens 17 kg) im Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozesses bereits bewertet (Vorgangsnummern 2016-07-15-D-247 und 2020-10-01-D-575), so dass die hier neue und damit bewertungsrelevante Population ausschließlich die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren umfasst.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung [11] sind für die Wirkstoffkombination SOF/VEL in der Population der pädiatrischen Patienten von 3 bis <6 Jahren die in Tabelle 3-1 aufgelisteten zVT heranzuziehen.

Diese Festlegung begründet sich auf den vom G-BA festgelegten Kriterien wie folgt:

Kriterium #1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Bisher sind zur Therapie der chronischen Hepatitis C (CHC) folgende Wirkstoffe für Kinder von 3 bis <6 Jahren zugelassen²:

- Interferon alfa (IFN)-2b
- PEG-IFN-2a (zugelassen für Kinder ab 5 Jahren)
- Ribavirin (RBV)
- Ledipasvir (LDV)/SOF
- SOF in Kombination mit RBV
- Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB)

² PEG-IFN-2b ist in der Europäischen Union (EU) nicht länger zugelassen.

Eine Übersicht der verfügbaren Wirkstoffe mit der Nennung jeweils eines beispielhaften Produkts sowie Angaben aus der Fachinformation zum Anwendungsgebiet gibt die folgende Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: Wirkstoffe und entsprechende Produkte sowie deren Anwendungsgebiete in Bezug auf eine Behandlung der CHC bei Kindern

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet entsprechend Fachinformation (Abschnitt 4.1)
Interferon alfa-2b	IntronA® [12]	IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Peginterferon alfa-2a	Pegasys® [13]	Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter CHC, die Serum-HCV-RNA-positiv sind, indiziert. Bei der Entscheidung, die Behandlung im Kindesalter zu beginnen, ist es wichtig zu beachten, dass die Kombinationstherapie zu Wachstumsverzögerungen führen kann. Die Reversibilität einer Wachstumshemmung ist ungewiss. Die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung sollte von Fall zu Fall getroffen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Ribavirin	Rebetol® [14]	Rebetol ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln bestimmt zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Kindern und Jugendlichen (Kinder ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendliche), die nicht vorbehandelt sind und keine Leberdekompensation zeigen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
LDV/SOF	Harvoni® [15, 16]	Harvoni wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.
SOF + RBV	Sovaldi® [17, 18]	Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet entsprechend Fachinformation (Abschnitt 4.1)
GLE/PIB	Maviret® [19, 20]	Maviret wird bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).
CHC: Chronische Hepatitis C; EU: Europäische Union; GLE: Glecaprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir		

Kriterium #2: Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Nicht zutreffend.

Kriterium #3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Im Anwendungsgebiet der CHC bei Kindern von 3 bis <6 Jahren liegen bis anhin drei Beschlüsse des G-BA vor:

- LDV/SOF: Im Nutzenbewertungsverfahren in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren hat der G-BA für Patienten mit CHC mit den Genotypen (GT) 1, 4, 5 oder 6 gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben. Für Patienten mit GT 3 (vorbehandelte Patienten und/oder Patienten mit Zirrhose) sieht der G-BA gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten den Zusatznutzen nicht belegt [21].
- SOF in Kombination mit RBV: Im Nutzenbewertungsverfahren in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren hat der G-BA für Patienten mit CHC mit den GT 2 oder 3 gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vergeben [22].
- GLE/PIB: Im Nutzenbewertungsverfahren in der Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren hat der G-BA für Patienten mit CHC mit den GT 1, 4, 5 oder 6 gegenüber der zVT LDV/SOF oder SOF/VEL³ und für Patienten mit CHC mit den GT 2 oder 3 gegenüber der zVT SOF+RBV oder SOF/VEL³ keinen Zusatznutzen vergeben [23].

Kriterium #4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Zur Bestimmung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse der CHC bei Kindern zwischen 3 und <6 Jahren wurden die aktuellen Therapieempfehlungen nationaler

³ Zugelassen für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren.

und internationaler Fachkreise herangezogen [2-6]; diese werden in Tabelle 3-3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-3: Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der medizinischen Erkenntnisse der CHC bei Kindern zwischen 3 und <6 Jahren

Referenz	Zusammenfassung
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. [3]	Die Therapie der Hepatitis C im Kindes- und Jugendalter orientiert sich an den Empfehlungen im Erwachsenenalter. Das Therapieziel bei der Behandlung der CHC bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung. [...] Die Behandlung kann aufgrund der Zulassungsbestimmungen frühestens ab dem vollendeten dritten Lebensjahr begonnen werden. Dies steht im Zusammenhang mit dem Profil der unerwünschten Wirkungen und mit der Tatsache, dass bis zu diesem Alter eine gewisse Chance auf eine spontane Viruselimination besteht.
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. [6]	Bei Kindern und Jugendlichen sollten der Zeitpunkt und die Auswahl der DAA-Kombinationstherapie individuell in einem Zentrum mit Erfahrung für die Behandlung festgelegt werden.
European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. [2]	Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), können mit SOF/VEL oder GLE/PIB behandelt werden (in Abhängigkeit der Zulassung der einzelnen Formulierungen).
Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA 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. [4]	Sofern DAA zur Verfügung stehen, wird eine Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren empfohlen, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Für therapienaive und Interferon-erfahrene Kinder ab 3 Jahre und einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlung mit dem von der FDA seit August 2019 zugelassenen LDV/SOF empfohlen. Für therapienaive und Interferon-erfahrene Kinder ab 3 Jahre und einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose hat das DAA SOF (in Kombination mit RBV) seit September 2019 eine FDA-Zulassung. Allerdings wird empfohlen, die Zulassung eines pangenotypischen Regimes abzuwarten, es sei denn, es besteht die Notwendigkeit einer sofortigen antiviralen Behandlung von Kindern im Alter von 3 bis <12 Jahren mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion.
World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018. [5]	Die WHO empfiehlt für Kinder <12 Jahren (ohne bzw. mit kompensierter Zirrhose), die Behandlung bis zum Alter von 12 Jahren bzw. bis zur Zulassung einer DAA für Kinder <12 Jahren zu verschieben. Eine Interferon-basierte Therapie wird nicht mehr empfohlen, kann jedoch für Kinder <12 Jahren mit den HCV-GT 2 oder 3 und einer schweren Lebererkrankung bzw. für Kinder mit einem erhöhten Risiko für eine progressive Erkrankung (z. B. HIV-Koinfektion) in Betracht gezogen werden.

Referenz	Zusammenfassung
AASLD-IDSA: The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; CHC: Chronische Hepatitis C; DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; EASL: European Association for the Study of the Liver; FDA: Food and Drug Administration; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; WHO: Weltgesundheitsorganisation	

Sofern direkt antiviral wirkende Substanzen (DAA) zur Verfügung stehen, wird in nationalen und internationalen Leitlinien eine Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren empfohlen, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Neben der Empfehlung, die Kinder mit den pangenotypischen Therapieoptionen SOF/VEL und GLE/PIB (in Abhängigkeit von der Zulassung) zu behandeln, werden für Kinder ab 3 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion LDV/SOF und mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion SOF (in Kombination mit RBV) empfohlen. Bei GT 2 oder 3 wird allerdings darauf hingewiesen, dass man, wenn möglich, auf die Verfügbarkeit eines pangenotypischen Regimes warten soll. Interferon-basierte Therapien werden nicht mehr empfohlen und wurden vom G-BA in den vorangegangenen Verfahren zu LDV/SOF, SOF und GLE/PIB für die nutzenbewertungsrelevante Altersgruppe der Kinder ab einem Alter von 3 Jahren entsprechend nicht als zVT festgelegt [21-23].

Zusammengefasst stehen für Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren als zugelassene und empfohlene Therapien in Abhängigkeit vom GT LDV/SOF und SOF (in Kombination mit RBV) und unabhängig vom GT GLE/PIB zur Verfügung. Da der patientenrelevante Nutzen von GLE/PIB durch den G-BA erst kürzlich festgestellt wurde, wird GLE/PIB in dieser Altersgruppe als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht als zVT herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA, der im Verfahren zu SOF/VEL/VOX bezüglich der Therapieoption SOF/VEL anmerkte „Die Therapieoption Sofosbuvir/Velpatasvir wird bereits in der Evidenz erwähnt. Aufgrund des erst kürzlich gefassten Beschlusses zur frühen Nutzenbewertung, wird es jedoch als noch nicht ausreichend im Versorgungsalltag etabliert angesehen und derzeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen“ [10].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Für den Abschnitt 3.1.2 wurden aktuelle Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche berücksichtigt. Zudem wurden Informationen aus Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) sowie den tragenden Gründen des G-BA zu LDV/SOF, SOF (in Kombination mit RBV) und GLE/PIB für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Epclusa® Filmtabletten und befülltes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [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] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [4] Ghany MG, Morgan TR, AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020 Feb;71(2):686-721.
- [5] World Health Organisation. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. Version July 2018.
- [6] 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] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-110. Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren. 27. Juli 2021.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021). Stand: 28. August 2021.
- [12] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation IntronA® 18 Mio I.E./3 ml, -25 Mio I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung (Interferon alfa-2b). Stand der Information: Juni 2021.

- [13] Roche Registration GmbH. Fachinformation Pegasys® 90/135/180 Mikrogramm Fertigspritze. Stand der Information: März 2021.
- [14] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Oktober 2021.
- [15] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [16] 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.
- [17] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [18] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [19] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [20] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand der Information: August 2021.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 16. Dezember 2021.

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 und auch nicht sinnvoll 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 (Ag) 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-Ag [3]. Mittlerweile wurden diese Kriterien vom CDC weiter modifiziert: Klinisches Kriterium eines Ikterus oder erhöhtes Bilirubin ≥ 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-Ag [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).

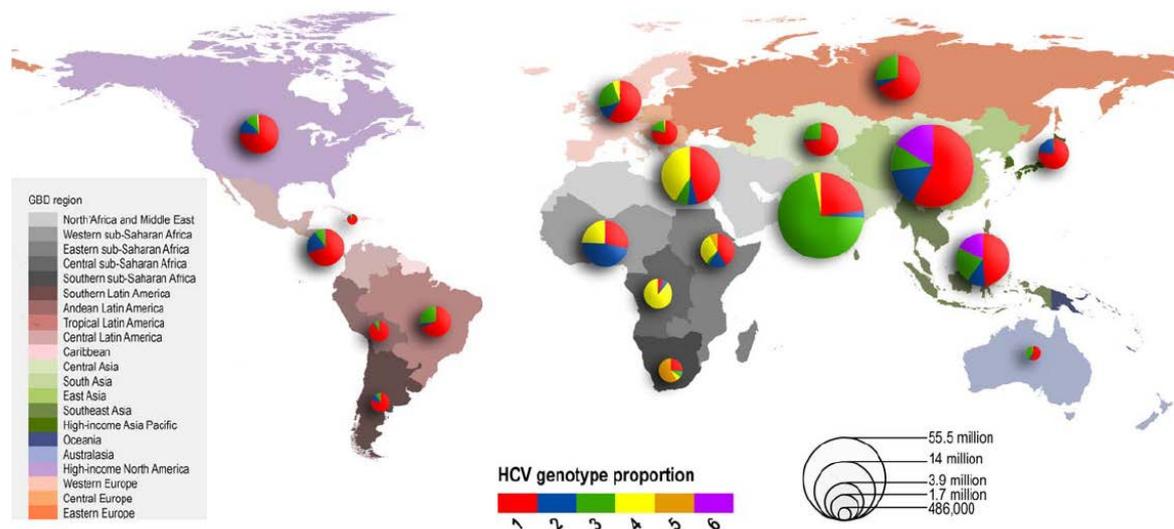


Abbildung 1: Geschätzte Prävalenz und Verteilung der HCV-Genotypen

Quelle: [14]

HCV: Hepatitis C-Virus

Die HCV-GT 1, 2 oder 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 oder 3 [17].

In Deutschland haben die HCV-GT 1 oder 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 Drogengebrauchern, 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 (<12 Jahre) und Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) im deutschen Versorgungskontext ist die vertikale Infektion, wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine Rolle spielen können [1]. Grundsätzlich besteht auch bei Kindern und Jugendlichen die Möglichkeit einer spontanen Elimination des Virus [1], dabei hängt die Spontaneliminationsrate von Infektionsweg und Alter ab: Bei parenteral infizierten Kindern bis zur Adoleszenz liegt sie bei bis zu 45%, während die Spontanelimination bei vertikal infizierten Kindern HCV-GT-abhängig (HCV-GT 3>HCV-

GT 1) scheint und weitaus seltener ist (2,4-25%); nach dem 4. Lebensjahr ist eine Spontanelimination nach einer vertikalen Infektion äußerst unwahrscheinlich [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, 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 folgende Risikogruppen (Erwachsene) diskutiert, unter anderem auf Grundlage der DGVS [1, 34]:

1. Injizierende Drogenabhängige,
2. Vor 1992 geborene Personen, bei denen bekannt ist oder nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass ihnen vor 1992 Blutprodukte verabreicht wurden,
3. Migrantinnen und Migranten der 1. und 2. Generation aus Ländern mit einer HCV-Prävalenz $\geq 2\%$,
4. Männer, die Sex mit Männern haben,
5. Personen, die eine Tätowierung oder ein Piercing unter nicht-einwandfreien hygienischen Bedingungen, etwa von nicht-gewerblichen Anbietern erhalten haben,
6. Personen mit Hafterfahrung.

Mittlerweile ist der G-BA der Auffassung, dass ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis nicht nur bei Risikogruppen, sondern auch für ein allgemeines HCV-Screening 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 α 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 Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren 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 Resistenz-assoziiierter Virusvarianten und Vorbehandlung.

Therapeutischer Bedarf

Durch die Zulassung der DAA, und damit die Existenz IFN- und größtenteils auch RBV-freier Therapien, hat sich die Behandlungssituation für Erwachsene und 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 auch 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 [55-58].

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. Auch Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter der mittlerweile obsoleten früheren Standardtherapie PEG-IFN+RBV können mit DAA erfolgreich behandelt werden. Demgegenüber waren die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder bis vor kurzem mehr als limitiert. Für therapienaive Kinder mit einer HCV-Infektion stand bislang nur die suboptimal wirksame, nebenwirkungsträchtige Therapie aus PEG-IFN+RBV zur Verfügung; für therapieerfahrene Kinder oder Patienten, die für IFN nicht in Frage kommen, gab es bis bislang überhaupt keine zugelassene Therapieoption. Seit Juli, respektive Juni 2020 sind nun für Kinder ab einem Alter von 3 Jahren die DAA LDV/SOF für die HCV-GT 1, 3⁴-6 und SOF (in Kombination mit RBV) für die HCV-GT 2 oder 3 zugelassen [59-62]. Beide Therapieoptionen wurden im Anschluss an ihre Bewertung vom G-BA direkt als zVT für die Population der Kinder festgelegt [57]. Als pangenotypische DAA-Wirkstoffkombinationen wurden im August 2020 SOF/VEL für die Population der Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis <18 Jahren zugelassen und im Juni 2021 GLE/PIB für die Population der Kinder im Alter von 3 bis <12 Jahren [63-65].

Mit der hier relevanten Zulassungserweiterung von SOF/VEL steht nun eine weitere pangenotypische, sehr gut verträgliche, PEG-IFN- und RBV-freie Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

SOF/VEL wurde am 6. Juli 2016 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der CHC (HCV-GT 1-6) bei Erwachsenen zugelassen. Im Nutzenbewertungsverfahren zur Erstzulassung von SOF/VEL bei Erwachsenen hat der G-BA für therapienaive und –erfahrene Patienten mit oder ohne kompensierte Zirrhose mit HCV-GT 2 einen Anhaltspunkt für einen geringen und für Patienten mit oder ohne kompensierte Zirrhose mit HCV-GT 3 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT SOF (in Kombination mit RBV) abgeleitet. Für Patienten mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion (therapienaiv und therapieerfahren) und mit oder ohne kompensierte Zirrhose hat der G-BA den Zusatznutzen für SOF/VEL im Vergleich zur zVT LDV/SOF als nicht belegt angesehen (Beschluss vom 5. Januar 2017) [66].

Seit 2017 stehen Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion in Abhängigkeit vom HCV-GT die DAA SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF zur Verfügung, mit der Zulassungserweiterung von GLE/PIB am 13. März 2019 und SOF/VEL am 25. August 2020 sind nun weitere und auch pangenotypische Therapieoptionen für diese Population verfügbar [59, 61, 63, 64].

Anders als bei den Erwachsenen und Jugendlichen waren bis vor kurzem die therapeutischen Möglichkeiten für Kinder <12 Jahren noch immer limitiert: Für die Population der therapienaiven Kinder war bis Mitte 2020 nur die nebenwirkungsträchtige, unzureichend wirksame und für Erwachsene und Jugendliche mittlerweile obsolete Therapie aus PEG-

⁴ HCV-GT 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung.

IFN+RBV zugelassen [1]; für therapieerfahrene Kinder lag bis vor kurzem überhaupt keine zugelassene antivirale Therapieoption vor. Seit Juni, respektive Juli 2020 stehen mit SOF (in Kombination mit RBV) und LDV/SOF erstmals IFN-freie DAA-Regime für Kinder ab 3 Jahren zur Verfügung [59-62]. Im August 2020 wurde SOF/VEL für die Population der Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und im Juni 2021 mit GLE/PIB die erste pangenotypische DAA-Wirkstoffkombination in der hier relevanten Population zwischen 3 und <6 Jahren zugelassen [63, 64].

Mit der Zulassungserweiterung von SOF/VEL steht nun eine weitere pangenotypische, PEG-IFN- und RBV-freie Therapiemöglichkeit für Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren zur Verfügung, unabhängig vom Behandlungs- bzw. Zirrhosestatus. SOF/VEL stellt eine weitere deutliche Verbesserung der therapeutischen Optionen für diese Population dar.

Dies ist besonders relevant, da die Infektion ohne Therapie sehr häufig einen chronischen Verlauf nimmt, der nach Jahren oder auch Jahrzehnten eine Leberzirrhose oder ein HCC verursachen kann. Da kein Impfstoff existiert und Deutschland sich den Eliminationszielen viraler Hepatitis der WHO bis zum Jahr 2030 verschrieben hat, sollte frühzeitig allen Patienten der Zugang zu einer Behandlung ermöglicht werden [9, 67].

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 [68, 69]. 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 [70]. 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 [70, 71]. 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 log₁₀ 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 [70], 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-Ag-Nachweis), 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-Ag-Nachweis 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) [68].

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 [68, 69]. 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 [69, 70]. 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 RKI bezeichnet jede Erstmeldung einer aktiven Infektion (akut und chronisch) an das Gesundheitsamt als Inzidenz [70].

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 [70].

Zur Ermittlung der Prävalenz der HC in Deutschland bei Erwachsenen stehen zwei bundesweite Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung [72, 73]. Die Population der Kinder und

Jugendlichen ist jedoch in diesen Übersichtsarbeiten nicht vertreten und es stehen für diese Population kaum Angaben zur Prävalenz in Deutschland zur Verfügung. Aufgrund der bereits beschriebenen Problematik bei der Bestimmung der Inzidenz der HC-Infektion und den Limitationen bei der Bestimmung der Prävalenz ist es bereits schwer, eine valide Aussage zur Epidemiologie der CHC in Deutschland bei Erwachsenen und Jugendlichen zu treffen, und noch schwieriger, belastbare Daten für die Gruppe der Kinder zu finden. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen ist gut dokumentiert, dass eine HCV-Infektion häufig klinisch asymptomatisch verläuft [32, 47, 71, 74]. 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 Kindern werden daher durch Angaben von Erwachsenen mit einer CHC gestützt, um die Daten in einen nachvollziehbaren Kontext zu setzen.

Prävalenz der Hepatitis C

Deutschland zählt im internationalen Vergleich zu den Niedrigprävalenz-Ländern für HC [69]. Die Prävalenz der HC in der Allgemeinbevölkerung beträgt in Deutschland, verschiedenen Untersuchungen zufolge, 0,2-0,6% [72, 73, 75-78]. 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 [69], weil spezifische Patienten- und Risikogruppen für HC in den Studien in der Allgemeinbevölkerung unterrepräsentiert sind. So wurden in den beiden bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI [72, 73] 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) [79], bei Konsumenten intravenöser Drogen laut dem Abschlussbericht der DRUCK-Studie zwischen 42-75% (HCV-Ak-Prävalenz) und 23-54% (HCV-RNA-Prävalenz) [80] 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% [69, 81]. 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% [69, 82]. Zur Verbesserung der heterogenen Datenlage erarbeitete das RKI im Rahmen des vom Europäischen Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) geförderten SPHERE-C-Projektes (Sero-Prevalence Survey for Hepatitis C in Europe) ein technisches Studienprotokoll zur Durchführung von Untersuchungen der HCV-Seroprävalenz in der europäischen Allgemeinbevölkerung [69]. Laut RKI wird eine neue repräsentative Datenerhebung in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (Studie zur Gesundheit und Ernährung in Deutschland, gern) vorbereitet, der Start der Studie ist aber wegen der Krise wegen der Coronavirus-Krankheit 2019 auf unbekannte Zeit verschoben worden [69].

Für die Ermittlung der Prävalenz bei Kindern stehen keine spezifischen Untersuchungen wie die bundesweiten Gesundheitsstudien des RKI zur Verfügung. Die Angaben zur Prävalenz der HC-Infektion bei Kindern bewegen sich laut einiger Publikationen in industrialisierten Ländern zwischen 0,05-0,8% [17, 32, 48, 74, 83], 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 [71]. 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 3-6- und 7-11-Jährigen von 0,08% und 0,12%. Für Deutschland lag der Wert bei 0,03% (Altersgruppe von 0-18 Jahre), respektive 0,01% und 0,02% (Altersgruppe von 3-6 und 7-11 Jahre) [84].

In industrialisierten Ländern wird HCV bei Kindern und Jugendlichen primär vertikal übertragen. Eine parenterale Übertragung ist heute insgesamt selten [32, 74, 83], wobei bei Jugendlichen auch intravenöser Drogengebrauch und Sexualkontakte eine gewisse Rolle spielen [85, 86]. 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 [87, 88]. Diese Unsicherheiten bestehen auch für die Altersgruppe der Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet. Des Weiteren wurden in den Jahren 2004-2020 nur sehr wenige HCV-Fälle bei Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren an das RKI gemeldet, so dass eine HCV-Prävalenz von 0,4% bei Kindern ebenso überschätzt sein dürfte wie für Jugendliche [87, 88]. 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 [89] über die letzten Jahre wird eine Prävalenz von unter 0,1% für die Population der Kinder 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 Kinder gering zu halten, wird für das vorliegende Dossier die Prävalenz der Erkrankung bei Kindern (3 bis <6 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, 90-94]. Die Daten basieren auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HCV-Fällen in den Altersgruppen, die in 2022 für eine Therapie mit SOF/VEL in Frage kommen [89].

Für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren umfasst dies alle Patienten, die in den Jahren von 2017 bis 2020 in den relevanten Altersgruppen gemeldet wurden und somit im Jahr 2022 zur Zielpopulation (im Alter von 3 bis <6 Jahren) zählen. Zusätzlich werden die bis zur Abfrage beim RKI im Jahr 2021 gemeldeten Patienten zur Zielpopulation gerechnet (Stand: 1. Dezember 2021). In den Jahren 2017 bis 2020 wurden 39 Fälle in den relevanten Altersgruppen an das RKI gemeldet, im Jahr 2021 waren es 0 Fälle. Diese Zahl von 39 Patienten wird als Untergrenze der zu betrachtenden Population herangezogen. In den Jahren 2017 bis 2020 wurden zusätzlich 54 Fälle mit unbekanntem Alter an das RKI gemeldet, in 2021 waren es 14 Fälle. Unter Berücksichtigung dieser zusätzlichen 68 Fälle (unter der Annahme, dass alle zur Zielpopulation gezählt werden können) ergibt sich eine Obergrenze von 107 Patienten mit HCV-Infektion, die im Jahr 2022 in die relevante Altersgruppe (3 bis <6 Jahre) fallen.

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 mögliche Spontanheilung bei einem Teil der Patienten in der relevanten Altersgruppe (Kinder im Alter von 3-4 Jahren) zu erwarten. Aufgrund der großen Spannweite einer möglichen Spontanelimination (2,4-25%), der möglichen Abhängigkeit vom HCV-GT und der grundsätzlich sehr niedrigen Patientenzahl wird dies jedoch bei der Herleitung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit von Todesfällen in dieser Altersgruppe wird als sehr gering eingeschätzt.

Sofern DAA zur Verfügung stehen, wird eine Behandlung von Kindern ab einem Alter von 3 Jahren empfohlen, unabhängig von der Schwere der Erkrankung. Neben der Empfehlung, die Kinder mit den pangenotypischen Therapieoptionen SOF/VEL und GLE/PIB (in Abhängigkeit von der Zulassung) zu behandeln, werden für Kinder ab 3 Jahren mit einer HCV-GT 1, 4-6-Infektion LDV/SOF und mit einer HCV-GT 2- oder 3-Infektion SOF (in Kombination mit RBV) empfohlen. Bei GT 2 oder 3 wird allerdings darauf hingewiesen, dass man wenn möglich auf die Verfügbarkeit eines pangenotypisches Regimes warten soll [7, 8]. Vor allem mit der Zulassung von LDV/SOF und SOF (in Kombination mit RBV) für HCV-infizierte Kinder ab 3 Jahren im Juli, respektive Juni 2020, und der im Juni 2021 erfolgten Zulassung des pangenotypischen Regimes GLE/PIB, wird sich ein großer Teil der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren bereits unter DAA-Therapie befinden, respektive erfolgreich therapiert sein – dies wird für alle GT angenommen. Für die Berechnung der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass alle vor 2021 diagnostizierten Kinder bereits erfolgreich therapiert sind und nur die Patienten, die 2021 diagnostiziert wurden, noch nicht behandelt sind und eine Therapie mit SOF/VEL erhalten können. Diese Annahme berücksichtigt den Zeitpunkt der Verfügbarkeit der pädiatrischen Formulierungen für LDV/SOF, SOF und GLE/PIB, kann jedoch dennoch sowohl eine Über- als auch Unterschätzung der realen Situation sein.

Der Einfluss dieser Faktoren steht in der hier zu betrachtenden Teilpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 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.

Meldezahlen für Erstdiagnosen und Inzidenzen

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

Entsprechend einer Web-basierten Abfrage der Meldedaten gemäß IfSG beim RKI (Survstat@RKI 2.0) wurden für das Jahr 2019 insgesamt 6 Fälle, für 2020 4 Fälle und für 2021 0 Fälle von erstdiagnostizierter HC bei Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren übermittelt. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,25 (2019) und 0,17 (2020) Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [89].

Für die Teilpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede: Während die Inzidenz im Jahr 2019 bei weiblichen Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren mit 0,17 nur halb so hoch war wie bei den männlichen Kindern mit 0,33, lag sie 2018 bei 0 im Vergleich zu den männlichen Kindern mit 0,34. Im Jahr 2020 war die Inzidenz bei beiden Geschlechtern annähernd gleich (weiblich: 0,17, männlich: 0,16) [89].

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 [95]. Daher lassen Migrationsbewegungen (Einwanderungen aus Ländern mit hoher HCV-Prävalenz) eine Zunahme der Prävalenz in Deutschland erwarten [96]. 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 [97]. 2019 ist der Anteil der Bevölkerung mit Migrationshintergrund um weitere 2,1 % gewachsen und 2020 um 1,8% [98, 99].

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) [100]. 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 [100].

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 % [69, 101]. 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 [68]. 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 [102, 103]. Es wurden 50 Studien mit 38.635 Migranten eingeschlossen und die anti-HCV-Seroprävalenz unter den Migranten wurde mit 1,9% (1,4-2,7%) ermittelt. Speziell unter Migranten aus Afrika (südlich der Sahara), Asien und Osteuropa und der älteren Population ergab sich eine höhere Prävalenz von 2,2-5,6%. In dieser Übersichtsarbeit liegen auch getrennte Angaben zu Kindern beziehungsweise Jugendlichen vor: In neun Studien nur mit Kindern (alle Migranten waren ≤ 18 Jahre alt; insgesamt 2.452 Migranten) ergab sich eine Prävalenz von 0,6% (0,3-1,3%) und in elf Studien, die Migranten im Alter von ≤ 18 Jahren eingeschlossen hatten (3.767 Migranten), eine Prävalenz von 0,8% (0,4-1,6%). Diese Angaben sind mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, da sie nicht exklusiv für die Population der Kinder (3 bis < 6 Jahre) erhoben wurden. Da jedoch diese Prävalenz nicht sehr unterschiedlich zu der für Deutschland geschätzten Prävalenz in der Population der Kinder und 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 [104]. 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 [100]. Durch eine vermehrte Testung auf HCV im Rahmen der

Gesundheitsuntersuchung wird es zu mehr Diagnosen vorher unentdeckter Infektionen und in der Folge zu einer scheinbaren Zunahme der Prävalenz kommen. Auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren sollte das Screening nur geringe Auswirkungen haben, da diese Population zum einen in den Risikogruppen nicht vertreten ist und zum anderen das Screening im Rahmen der Gesundheitsuntersuchung für Versicherte, die das 35. Lebensjahr vollendet haben, angeboten wird. Entsprechend sollte das Screening keine Auswirkungen auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren haben.

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 [72].

Seit Juli, respektive Juni 2020 besitzen die DAA LDV/SOF und SOF (in Kombination mit RBV) die Zulassung für Kinder ab 3 Jahren, seit Juni 2021 auch GLE/PIB. Mit der Zulassung von SOF/VEL steht ein weiteres DAA-Regime für Kinder (3 bis <6 Jahre) unabhängig vom HCV-GT zur Verfügung. 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. 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 Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren.

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 Kinder (3 bis <6 Jahre) zu erwarten ist.

Betrachtungen zur Entwicklung der Inzidenz

Für das Jahr 2018 wurden insgesamt 5.900 HC-Fälle übermittelt (bundesweite Inzidenz: 7,12 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner). Dies entspricht im Vergleich zu 2017 (5,8 gemeldete Infektionen pro 100.000 Einwohner) einem Anstieg um 23% [67]. 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 [67, 68]. 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 [70].

Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren

Die für die Population der Kinder für die Jahre 2019, 2020 und 2021 ermittelte Zahl der Erstdiagnosen (6, 4 und 0) und deren Inzidenz (0,25 und 0,17/100.000 Einwohner) [89] folgt einem abnehmenden Trend (Abbildung 2 und Tabelle 3-4).

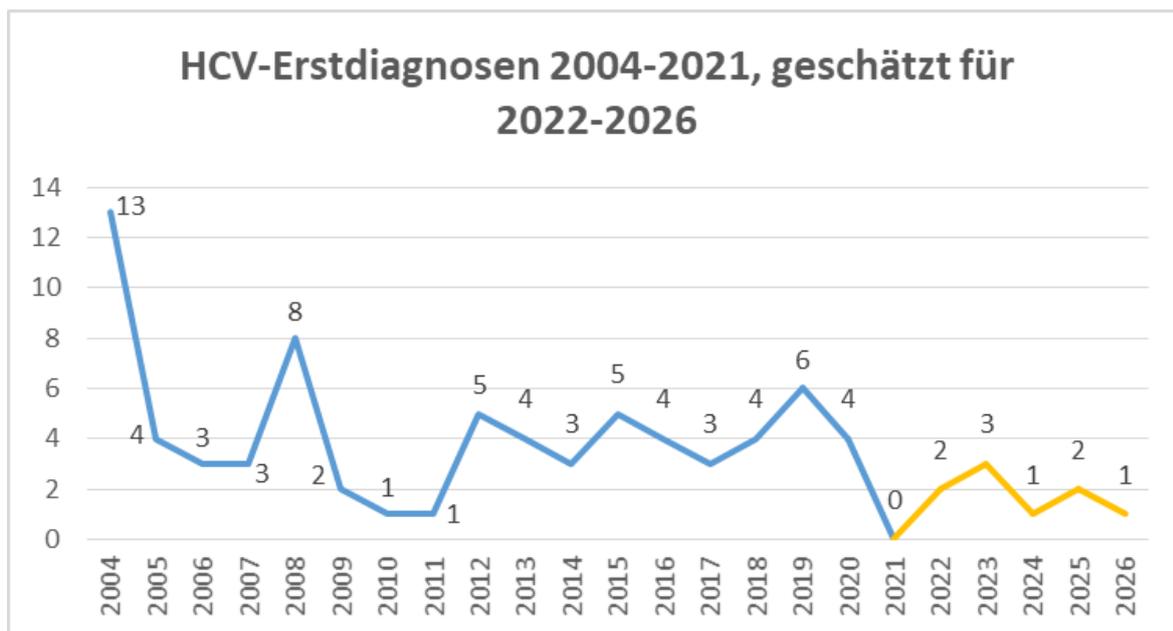


Abbildung 2: Erstdiagnosen von HCV-Infektionen (n) in den Jahren 2004 bis 2021, geschätzt für 2022 bis 2026 für die Population der Kinder von 3 bis <6 Jahren

Quelle: [89] (2004 bis 2021), 2022 bis 2026 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 Kinder im Alter von 3 bis <6 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 [105]. Dies dürfte nach der Zulassung von LDV/SOF, SOF (in Kombination mit RBV), GLE/PIB und jetzt SOF/VEL auch auf die Population der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren zutreffen, für die bisher nur die Therapie mit PEG-IFN+RBV mit Einschränkungen zugelassen war.

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 [68]. Von 2018 bis 2019 sind die Fallzahlen laut RKI in etwa gleich geblieben [69].

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 [106], was im Folgejahr bereits abgebildet wurde [107, 108]. Seit dem zweiten Halbjahr 2017, mit der IfSG-Novellierung, sind die Fallzahlen allerdings wieder angestiegen [67]. Für eine bessere Interpretation der gestiegenen Fallzahlen empfiehlt das RKI eine Analyse möglicher Doppelmeldungen [68]. Von 2018 bis 2019 sind die Fallzahlen laut RKI in etwa gleich geblieben [69]. 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 [109].

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 [67].

Zusammenfassung Inzidenz

Unter Berücksichtigung sämtlicher oben ausgeführter Szenarien wird angenommen, dass die Zahl der Erstdiagnosen für Kinder (3 bis <6 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 3-4: Gemeldete (2004 bis 2021) und geschätzte Zahl von Erstdiagnosen von HCV-Infektion in den Jahren 2022 bis 2026

Jahr	Anzahl der Erstdiagnosen bei Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren (entsprechende Angaben für die Gesamtbevölkerung)
2004	13 (9.038)
2005	4 (8.319)
2006	3 (7.537)
2007	3 (6.898)
2008	8 (6.265)
2009	2 (5.513)
2010	1 (5.313)
2011	1 (5.049)
2012	5 (4.995)
2013	4 (5.171)
2014	3 (5.879)
2015	5 (4.995)
2016	4 (4.444)
2017	3 (4.798)
2018	4 (5.896)
2019	6 (5.952)
2020	4 (4.570)
2021	0 (4.321)
2022	2 (4.124)
2023	3 (4.078)
2024	1 (3.865)
2025	2 (3.865)
2026	1 (3.430)

Quellen:[89]; 2022 bis 2026 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 zur Behandlung der HCV-GT 1-6-Infektionen ist eine Abnahme des Anteils von Patienten mit CHC in den Populationen der Kinder (3 bis <6 Jahre) zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Epclusa [®] wird zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 bis <6 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion angewendet	0-13	0-12
- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit HCV-GT 1, 4-6	0-10	0-9
- Kinder von 3 bis <6 Jahren mit HCV-GT 2 oder 3	0-3	0-3
a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 ist für Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren 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 2022 für eine Therapie mit SOF/VEL in Frage kommen [89, 110]. Die Zahl der Kinder (3 bis <6 Jahre) mit einer HCV-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nur geschätzt werden und ist mit Unsicherheiten behaftet.

Basierend auf den bereits beschriebenen Prävalenz-Angaben wird davon ausgegangen, dass alle vor 2021 diagnostizierten Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren bereits erfolgreich therapiert sind und nur die Patienten, die 2021 diagnostiziert wurden, noch nicht behandelt sind und eine Therapie mit SOF/VEL erhalten können, wodurch sich die Zielpopulation auf 0-14 Patienten beläuft.

Legt man 73.274.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2020 (Stand Juli 2021) gesetzlich krankenversichert waren [111], und eine Bevölkerungszahl von 83.400.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2020 zugrunde [112], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,9% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert war.

Tabelle 3-6: Bestimmung der GKV-Patienten^a in der Zielpopulation der HCV-infizierten Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis <6 Jahren

<i>Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion</i>	
Anzahl der Kinder mit einer chronischen HCV-Infektion	39-107
• Anzahl der in 2021 diagnostizierten Kinder ^b	0-14
- Kinder mit HCV-GT 1, 4-6 (Jahr 2021) ^c	0-10
- Kinder mit HCV-GT 2 oder 3 (Jahr 2021) ^c	0-3
- Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	0-13
<i>Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren mit chronischer HCV-Infektion in der GKV</i>	
- Kinder mit HCV-GT 1, 4-6 (Jahr 2021) ^c	0-9
- Kinder mit HCV-GT 2 oder 3 (Jahr 2021) ^c	0-3
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	0-12
<p>a: Die Angabe der Patientenzahlen erfolgt anhand gerundeter Werte (2 Nachkommastellen), in Einzelfällen kann es daher zu Abweichungen aufgrund von Rundungsfehlern kommen.</p> <p>b: Aufgrund der Zulassungen von LDV/SOF im Juli 2020, SOF+RBV im Juni 2020 und GLE/PIB im Juni 2021 für HCV-infizierte Kinder ab 3 Jahren wird davon ausgegangen, dass vor 2021 diagnostizierte Kinder bereits erfolgreich therapiert sind und vorrangig Kinder, die in 2021 diagnostiziert wurden, für eine Therapie mit SOF/VEL in Frage kommen.</p> <p>c: Verteilung der GT bei Kindern wird wie folgt angenommen: 73,6% (GT 1), 8,6% (GT 2), 14,7 (GT 3) und 3,1 (GT 4) [1]. Zu HCV-GT 5 und HCV-GT 6 liegen für Kinder kaum Daten vor, es wird von einer zu der Population der Erwachsenen vergleichbaren Verteilung ausgegangen [19].</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLE: Glecaprevir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; PIB: Pibrentasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p>	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
SOF/VEL	-	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

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

Für SOF/VEL wird in der hier relevanten Zielpopulation kein Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2018;56(7):756-838.
- [2] 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 (NNDSS): 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-IDSA 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, Schragger S. A Brief Clinical Update on Hepatitis C - The Essentials. *WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin*. 2015 Dec;114(6):263-9; quiz 70.

- [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, ≥ 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] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi[®] 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.

- [60] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [61] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [62] 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.
- [63] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Epclusa® Filmtabletten und befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [64] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand der Information: Juni 2021.
- [65] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand der Information: August 2021.
- [66] 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.
- [67] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Datenstand: 1. März 2019.
- [68] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30. Hepatitis-C-Meldedaten nach IfSG, 2016-2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. 25. Juli 2019.
- [69] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 30/31. Virushepatitis B und D sowie Virushepatitis C im Jahr 2019. 23. Juli 2020.
- [70] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2019. Datenstand 1. März 2020.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] 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.

- [77] 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.
- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] Robert Koch-Institut. Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland – DRUCK-Studie. Infektions- und Verhaltenssurvey bei injizierenden Drogengebrauchenden in Deutschland. Abschlussbericht: 1. Februar 2016.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion – AWMF-Register-Nr.: 021/012. 2010;48:289-351.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] 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: 1. Dezember 2021).
- [90] 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.

- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 988. 29. Oktober 2020.
- [94] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 987. 29. Oktober 2020.
- [95] 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.
- [96] 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.
- [97] Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung Nr. 271 vom 16. Juli 2019 – Zuwanderung 2018: Deutschland wächst um 400.000 Menschen. 2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2019/07/PD19_271_12411.htm (aufgerufen am: 11. September 2019).
- [98] 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 (aufgerufen am: 27.04.2021).
- [99] 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 (aufgerufen am: 27.04.2021).
- [100] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2017. 19. Juli 2018.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, November 2016.

- [105] Robert Koch-Institut. Hepatitis C: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Infektionsschutzgesetz und Meldewesen. Stand: Januar 2018. URL: http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/IfSG/HCV/FAQ_Liste_HCV.html (aufgerufen am: 18. August 2021).
- [106] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 49. Weiterer starker Anstieg der Syphilis bei MSM in Deutschland im Jahr 2014. 7. Dezember 2015.
- [107] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 29. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Hepatitis C im Jahr 2015. 25. Juli 2016.
- [108] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015. Datenstand: 1. März 2016.
- [109] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. Welt-Hepatitis-Tag: Virushepatitis C im Jahr 2020. 15. Juli 2021.
- [110] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation für SOF/VEL. 2021.
- [111] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF21 Bund. Stand: Juli 2021.
- [112] 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 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
zbAM				
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen	SOF/VEL: 84 d
zVT				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen	LDV/SOF: 56 d
LDV/SOF±RBV für 12 Wochen ^b	Kinder, 3-<6 Jahre, 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 für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen	LDV/SOF: 168 d
SOF+RBV für 12-24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^c oder 3	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12-24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12-24 Wochen	SOF: 84-168 d RBV: 84-168 d
<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 LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].</p> <p>b: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].</p> <p>c: Laut Fachinformation 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 [3, 4].</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Alle in Tabelle 3-8 angegebenen Behandlungsmodi wurden auf Basis der Therapieempfehlungen aus den jeweiligen Fachinformationen abgeleitet [1-5].

Angaben zum Behandlungsmodus von SOF/VEL

Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren

Die Dauer der Behandlung von HCV-infizierten Kindern von 3 bis <6 Jahren beträgt unabhängig vom HCV-GT, Zirrhose- und Behandlungsstatus gemäß Fachinformation 12 Wochen. Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von SOF/VEL variiert in Abhängigkeit des Alters sowie des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung und der Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, können 200/50 mg Filmtabletten bzw. Granulat-Beutel⁵ oder 150/37,5 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [5]. Zulassungsgemäß erhalten Kinder ≥ 17 kg einmal täglich oral 200/50 mg und Kinder <17 kg einmal täglich oral 150/37,5 mg, Kinder ≥ 30 kg erhalten 400/100 mg. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben Kinder von 3 bis <4 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und von 5 bis <6 Jahren von 20,8 kg [6]. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Kinder <6 Jahren <30 kg wiegen.

Angaben zum Behandlungsmodus von LDV/SOF

Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren

Gemäß Fachinformation wird die Therapie LDV/SOF allein oder in Kombination mit RBV durchgeführt [1, 2]. Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von LDV/SOF variiert in Abhängigkeit des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung und der Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, können 45/200 mg Filmtabletten bzw. Granulat-Beutel oder 33,75/150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [1, 2]. Zulassungsgemäß erhalten Kinder ≥ 17 kg einmal täglich oral 45/200 mg und Kinder <17 kg einmal täglich oral 33,75/150 mg, Kinder ≥ 35 kg erhalten 90/400 mg. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben Kinder von 3 bis <4 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und von 5 bis <6 Jahren von 20,8 kg [6]. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Kinder <6 Jahren <35 kg wiegen.

Die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF beträgt bei Patienten ohne Zirrhose gemäß Fachinformation 12 Wochen – mit folgender Ausnahme: Bei therapie-naiven Patienten mit einer HCV-GT 1-Infektion ohne Zirrhose kann LDV/SOF für acht Wochen in Betracht gezogen werden [1, 2].

Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose beträgt die Dauer der Behandlung mit LDV/SOF 24 Wochen – mit folgender Ausnahme: LDV/SOF für 12 Wochen kann bei Patienten mit 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

⁵ Beide Dosierungen des befilmten Granulats werden voraussichtlich Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen.

Therapie erfolgt jeweils durch täglich einmalige Gabe von LDV/SOF sowie ggf. zweimalige Gabe von RBV [1, 2].

Angaben zum Behandlungsmodus von SOF+RBV

Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren

Gemäß Fachinformation wird die Therapie mit SOF in Kombination mit RBV durchgeführt [3, 4]. Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von SOF variiert in Abhängigkeit des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung und der Fähigkeit, Tabletten zu schlucken, können 200 mg Filmtabletten bzw. Granulat-Beutel oder 150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [3, 4]. Zulassungsgemäß erhalten Kinder ≥ 17 kg einmal täglich oral 200 mg und Kinder < 17 kg einmal täglich oral 150 mg, Kinder ≥ 35 kg erhalten 400 mg. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes haben Kinder von 3 bis < 4 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 16,2 kg und von 5 bis < 6 Jahren von 20,8 kg [6]. Es wird im Folgenden davon ausgegangen, dass Kinder < 6 Jahren < 35 kg wiegen.

Die Dauer der Behandlung mit SOF in Kombination mit RBV beträgt bei Patienten mit einer HCV-GT 2-Infektion 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 [3, 4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zbAM			
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	1 x täglich SOF/VEL 12 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12 Wochen (84 d)
zVT			
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 8 Wochen	1 Behandlungszyklus von 8 Wochen (56 d)
LDV/SOF+RBV für 12 Wochen ^b	Kinder, 3-<6 Jahre, 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 für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	1 x täglich LDV/SOF 24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 24 Wochen (168 d)
SOF+RBV für 12-24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^c oder 3	1 x täglich 2 x täglich SOF+RBV 12-24 Wochen	1 Behandlungszyklus von 12-24 Wochen (84-168 d)
<p>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.</p> <p>a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].</p> <p>b: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].</p> <p>c: Laut Fachinformation 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 [3, 4].</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; 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 3-10 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zbAM				
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	SOF/VEL: 84 d	SOF/VEL: 150/37,5-200/50 mg/Tag ^a	SOF/VEL: 12.600/3.150-16.800/4.200 mg
	<17 kg		SOF/VEL: 150/37,5 mg/Tag	SOF/VEL: 12.600/3.150 mg
	≥17-<30 kg		SOF/VEL: 200/50 mg/Tag	SOF/VEL: 16.800/4.200 mg
zVT				
LDV/SOF für 8 Wochen ^b	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF: 56 d	LDV/SOF: 33,75/150-45/200 mg/Tag ^c	LDV/SOF: 1.890/8.400-2.520/11.200 mg
	<17 kg		LDV/SOF: 33,75/150 mg/Tag	LDV/SOF: 1.890/8.400 mg
	≥17-<35 kg		LDV/SOF: 45/200 mg/Tag	LDV/SOF: 2.520/11.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
LDV/SOF ±RBV für 12 Wochen ^d	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF ±RBV: 84 d	LDV/SOF: 33,75/150-45/200 mg/Tag ^c RBV: 240-320 mg/Tag ^e	LDV/SOF: 2.835/12.600-3.780/16.800 mg RBV: 20.160-26.880 mg
	<17 kg		LDV/SOF: 33,75/150 mg/Tag RBV: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag	LDV/SOF: 2.835/12.600 mg RBV: 20.160 mg
	≥17-<35 kg		LDV/SOF: 45/200 mg/Tag RBV: Minimale Dosierung: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag Maximale Dosierung: 4 mL pro Gabe (morgens/abends) =8 mL/Tag =320 mg/Tag	LDV/SOF: 3.780/16.800 mg RBV: 20.160-26.880 mg
LDV/SOF für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF: 168 d	LDV/SOF: 33,75/150-45/200 mg/Tag ^c	LDV/SOF: 5.670/25.200-7.560/33.600 mg
	<17 kg		LDV/SOF: 33,75/150 mg/Tag	LDV/SOF: 5.670/25.200 mg
	≥17-<35 kg		LDV/SOF: 45/200 mg/Tag	LDV/SOF: 7.560/33.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
SOF+RBV für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2	SOF: 84 d RBV: 84 d	SOF: 150-200 mg/Tag ^f RBV: 240-320 mg/Tag ^e	SOF: 12.600-16.800 mg RBV: 20.160-26.880 mg
	<17 kg		SOF: 150 mg/Tag RBV: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag	SOF: 12.600 mg RBV: 20.160 mg
	≥17-<35 kg		SOF: 200 mg/Tag RBV: Minimale Dosierung: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag Maximale Dosierung: 4 mL pro Gabe (morgens/abends) =8 mL/Tag =320 mg/Tag	SOF: 16.800 mg RBV: 20.160-26.880 mg
SOF+RBV für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^s oder 3	SOF: 168 d RBV: 168 d	SOF: 150-200 mg/Tag ^f RBV: 240-320 mg/Tag ^e	SOF: 25.200-33.600 mg RBV: 40.320-53.760 mg
	<17 kg		SOF: 150 mg/Tag RBV: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag	SOF: 25.200 mg RBV: 40.320 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	≥17-<35 kg		SOF: 200 mg/Tag RBV: Minimale Dosierung: 3 mL pro Gabe (morgens/abends) =6 mL/Tag =240 mg/Tag Maximale Dosierung: 4 mL pro Gabe (morgens/abends) =8 mL/Tag =320 mg/Tag	SOF: 33.600 mg RBV: 40.320-53.760 mg
<p>a: Laut Fachinformation von SOF/VEL beträgt die Dosierung bei Kindern ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht von <17 kg 150/37,5 mg und bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥17-30 kg 200/50 mg. SOF/VEL 200/50 mg kann als Filmtablette oder bei Kindern, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, als Granulat verabreicht werden [5].</p> <p>b: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].</p> <p>c: Laut Fachinformation von LDV/SOF beträgt die Dosierung bei Kindern ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht von <17 kg 33,75/150 mg und bei Kindern mit einem Körpergewicht ≥17-35 kg 45/200 mg. LDV/SOF 45/200 mg kann als Filmtablette oder bei Kindern, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, als Granulat verabreicht werden [1, 2].</p> <p>d: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].</p> <p>e: Die Dosierung von RBV erfolgt gewichtsbasiert. Es wird eine Spanne der minimalen und der maximalen Dosierung angegeben. Für eine genaue Aufschlüsselung siehe Erklärung unter der Tabelle. Zur Berechnung des minimalen und maximalen Jahresverbrauchs wird das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten im Alter von 3 bis <6 Jahren (3 bis <4 Jahre: 16,2 kg; 5 bis <6 Jahre: 20,8 kg) gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes zugrunde gelegt [6].</p> <p>f: Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von SOF bei Kindern ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht von <17 kg 150 mg und bei Kindern mit einem Körpergewicht 17-35 kg 200 mg. SOF 200 mg kann als Filmtablette oder bei Kindern, die Schwierigkeiten haben, Filmtabletten zu schlucken, als Granulat verabreicht werden [3, 4].</p> <p>g: Laut Fachinformation 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 [3, 4].</p> <p>CHC: Chronische Hepatitis C; d: Tag; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapie-naiv; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 [1-5].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF/VEL

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von SOF/VEL in der hier bewertungsrelevanten Patientenpopulation variiert in Abhängigkeit des Gewichts. Je nach benötigter Dosierung können 200/50 mg (≥ 17 bis < 30 kg) Tabletten bzw. Granulat-Beutel⁵ oder 150/37,5 mg (< 17 kg) Granulat-Beutel verabreicht werden [5]. Das Körpergewicht von Patienten im Alter von 3 bis unter 6 Jahren liegt gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes zwischen 16,2 und 20,8 kg [6].

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis < 6 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 17 bis < 30 kg, unabhängig vom HCV-GT

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL einmal täglich in einer Gesamtdosis von 200/50 mg verabreicht [5]:

200/50 mg (1x200/50 mg Tablette oder 1x200/50 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Tabletten/Granulat-Beutel = 16.800/4.200 mg.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis < 6 Jahren mit einem Körpergewicht von < 17 kg, unabhängig vom HCV-GT

Gemäß Fachinformation wird SOF/VEL einmal täglich in einer Gesamtdosis von 150/37,5 mg verabreicht [5]:

150/37,5 mg (1x150/37,5 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Granulat-Beutel = 12.600 mg/3.150 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von LDV/SOF

Die laut Fachinformation empfohlene tägliche Dosis von LDV/SOF variiert in Abhängigkeit des Alters sowie des Gewichts [1, 2]. Je nach benötigter Dosierung können 45/200 mg Tabletten bzw. Granulat-Beutel oder 33,75/150 mg Granulat-Beutel verabreicht werden [1, 2]. Das Körpergewicht von Patienten im Alter von 3 bis unter 6 Jahren liegt gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes zwischen 16,2 und 20,8 kg [6].

8-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Therapienaive Kinder von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg bis <35 kg, HCV-GT 1 ohne Zirrhose:

45/200 mg (1x45/200 mg Tablette oder 1x45/200 mg Granulat-Beutel) pro
Behandlungstag*56 Behandlungstage im Jahr = 56 Tabletten/Granulat-Beutel =
2.520/11.200 mg.

- Relevante Patientenpopulation: Therapienaive Kinder von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 1 ohne Zirrhose:

33,75/150 mg (1x33,75/150 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*56 Behandlungstage im
Jahr = 56 Granulat-Beutel = 1.890/8.400 mg.

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg bis <35 kg, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose:

45/200 mg (1x45/200 mg Tablette oder 1x45/200 mg Tablette/Granulat-Beutel) pro
Behandlungstag*84 Behandlungstage im Jahr = 84 Tabletten/Granulat-Beutel =
3.780/16.800 mg.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose:

33,75/150 mg (1x33,75/150 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*84 Behandlungstage im
Jahr = 84 Granulat-Beutel = 2.835/12.600 mg.

24-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg bis <35 kg, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose:

45/200 mg (1x45/200 mg Tablette oder 1x45/200 mg Granulat-Beutel) pro
Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr = 168 Tabletten/Granulat-Beutel =
7.560/33.600 mg.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose:

33,75/150 mg (1x33,75/150 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*168 Behandlungstage
im Jahr = 168 Granulat-Beutel = 5.670/25.200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von SOF

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

verabreicht werden [3, 4]. Das Körpergewicht von Patienten im Alter von 3 bis unter 6 Jahren liegt gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes zwischen 16,2 und 20,8 kg [6].

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg bis <35 kg, HCV-GT 2:

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

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 2:

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

24-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg bis <35 kg, HCV-GT 2 mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3:

200 mg (1x200 mg Tablette bzw. 1x200 mg Granulat-Beutel) pro Behandlungstag*168 Behandlungstage im Jahr = 168 Tabletten/Granulat-Beutel = 33.600 mg.

- Relevante Patientenpopulationen: Kinder von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 2 mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3:

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von RBV

Für RBV erfolgt eine gewichtsbasierte Dosierung [1-4]. Zur Berechnung wird das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten im Alter von 3 bis <6 Jahren (3 bis <4 Jahre: 16,2 kg; 5 bis <6 Jahre: 20,8 kg) gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes zugrunde gelegt [6].

Laut den Fachinformationen von SOF und LDV/SOF werden für Patienten mit einem Körpergewicht <47 kg 15 mg/kg/Tag RBV empfohlen [1-4]. Die Fachinformation REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen enthält, basierend auf der Dosierung von 15 mg/kg/Tag, eine detaillierte Aufstellung der empfohlenen Dosierung in Abhängigkeit vom

Körpergewicht (Tabelle 1 der Fachinformation) [7] und ermöglicht aufgrund der Formulierung in Form einer Lösung eine exakte Dosierung. Diese wurde zur Ermittlung der relevanten Dosierungen herangezogen. Obwohl bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten Verwurf entsteht, wird daher die REBETOL® 40 mg/mL Lösung zum Einnehmen zur Berechnung der Kosten von RBV verwendet. Bei Berücksichtigung des Durchschnittsgewichts der hier relevanten Patientenpopulationen ergeben sich für Kinder mit einem Körpergewicht von 15-17 kg 240 mg RBV pro Tag, für Kinder mit einem Körpergewicht von 18-20 kg 280 mg RBV pro Tag und für Kinder mit einem Körpergewicht von 21-22 kg 320 mg RBV pro Tag [7]. Somit werden für Kinder von 3 bis <6 Jahren 240-320 mg RBV benötigt.

12-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg, HCV-GT 1, 4-6, mit kompensierter Zirrhose oder HCV-GT 2

Basierend auf der Fachinformation von REBETOL sollen Kinder mit einem Körpergewicht von 17 kg eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL REBETOL Lösung morgens und abends) erhalten [7]. Dies entspricht der Minimaldosis für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg.

Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht eines 5 bis <6-jährigen Kindes von 20,8 kg [6] ergibt sich eine tägliche Maximaldosis von 320 mg (je 4 mL REBETOL Lösung morgens und abends) für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg.

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

320 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 26.880 mg.

Dies entspricht 6-7 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 12-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 1, 4-6, mit kompensierter Zirrhose oder HCV-GT 2

Um die RBV-Dosierung für Kinder mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von <17 kg innerhalb der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren abzubilden, wird hier das durchschnittliche Körpergewicht von 3-jährigen Kindern (16,2 kg) [6] zur Berechnung herangezogen. Darauf basierend ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL REBETOL Lösung morgens und abends).

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

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

24-wöchige Therapie

- Relevante Patientenpopulation: Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg, HCV-GT 2 mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3

Basierend auf der Fachinformation von REBETOL sollen Kinder mit einem Körpergewicht von 17 kg eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL REBETOL Lösung morgens und abends) erhalten [7]. Dies entspricht der Minimaldosis für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg.

Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht eines 5 bis <6-jährigen Kindes von 20,8 kg [6] ergibt sich eine tägliche Maximaldosis von 320 mg (je 4 mL REBETOL Lösung morgens und abends) für die Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und ≥ 17 kg.

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

320 mg pro Behandlungstag*84 Behandlungstage pro Jahr = 53.760 mg.

Dies entspricht 11-14 Packungen (gerundet) einer 100 mL RBV-Lösung zum Einnehmen für eine 24-wöchige Therapie.

- Relevante Patientenpopulation: Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren und <17 kg, HCV-GT 2 mit einem oder mehreren der negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigeren Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien (z. B. fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose, hohe Ausgangsviruslast, schwarze Hautfarbe, IL28BNon-CC-Genotyp, früheres Nichtansprechen auf Peginterferon alfa und RBV) assoziiert waren oder HCV-GT 3

Um die RBV-Dosierung für Kinder mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von <17 kg innerhalb der Patientenpopulation der Kinder im Alter von 3 bis <6 Jahren abzubilden, wird hier das durchschnittliche Körpergewicht von 3-jährigen Kindern (16,2 kg) [6] zur Berechnung herangezogen. Darauf basierend ergibt sich eine tägliche Dosis von 240 mg (je 3 mL REBETOL Lösung morgens und abends).

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
SOF/VEL (Epclusa [®] 150/37,5 mg x 28 Granulat-Btl.) ^b SOF/VEL (Epclusa [®] 200/50 mg, x 28 Tbl.) SOF/VEL (Epclusa [®] 200/50 mg, x 28 Granulat-Btl.) ^b	9.996,95 €	9.995,18 € (1,77 €; 0,00 €)
LDV/SOF (Harvoni [®] 33,75/150 mg x 28 Granulat-Btl.) LDV/SOF (Harvoni [®] 45/200 mg x 28 Tbl.) LDV/SOF (Harvoni [®] 45/200 mg x 28 Granulat-Btl.)	14.995,30 €	14.993,53 € (1,77 €; 0,00 €)
SOF (Sovaldi [®] 150 mg x 28 Granulat-Btl.) SOF (Sovaldi [®] 200 mg x 28 Tbl.) SOF (Sovaldi [®] 200 mg x 28 Granulat-Btl.)	14.349,28 €	14.347,51 € (1,77 €; 0,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
RBV (REBETOL [®] 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ^e	133,33 €	124,80 € (1,77 €, 6,76 € ^d)
<p>Stand: Lauer-Taxe: 15.12.2021</p> <p>a: Apothekenabgabepreis nach § 78 Abs. 3a AMG in Verbindung mit § 130b SGB V</p> <p>b: Beide Dosierungen des befilmten Granulats werden voraussichtlich erst Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen, entsprechend liegt hierzu noch kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor.</p> <p>c: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>d: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>e: RBV REBETOL[®] 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von CHC angewendet. Die Angaben zur Dosierung basieren auf den Fachinformationen von RBV [7], SOF [3, 4] und LDV/SOF [1, 2]. Die Angaben zum Körpergewicht stammen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [6].</p> <p>AMG: Arzneimittelgesetz; Btl.: Beutel; CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SGB: Sozialgesetzbuch; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; VEL: Velpatasvir</p>		

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

Die Angaben in Tabelle 3-11 stellen die Apothekenabgabepreise von patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt [8].

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (siehe Tabelle 3-10) werden die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten von SOF/VEL

Der Apothekenabgabepreis von Epclusa[®] (SOF/VEL, 200/50 mg pro Tablette bzw. Granulat-Beutel⁶ oder 150/37,5 mg pro Granulat-Beutel) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten/Granulat-Beutel beträgt 9.996,95 € (inkl. 19% Mehrwertsteuer [MwSt]). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen

⁶ Beide Dosierungen des befilmten Granulats werden voraussichtlich erst Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen, entsprechend liegt hierzu noch kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor.

Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 € Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 €– wurde abgelöst) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 9.995,18 € pro Packung.

Angaben zu den Kosten von LDV/SOF

Der Apothekenabgabepreis von Harvoni® (LDV/SOF, 45/200 mg pro Tablette bzw. Granulat-Beutel oder 33,75/150 mg pro Granulat-Beutel) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten/Granulat-Beutel beträgt 14.995,30 € (inkl. 19% MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 € Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 €– wurde abgelöst) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 14.993,53 € pro Packung.

Angaben zu den Kosten von SOF

Der Apothekenabgabepreis von Sovaldi® (SOF, 200 mg pro Tablette bzw. Granulat-Beutel oder 150 mg pro Granulat-Beutel) mit einer therapie- und patientengerechten Packungsgröße von 28 Tabletten/Granulat-Beutel beträgt 14.349,28 € (inkl. 19% MwSt.). Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 € Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 0,00 €) ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 14.347,51 € pro Packung.

Angaben zu den Kosten von RBV

Der Apothekenabgabepreis von REBETOL® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen beträgt 133,33 € (inkl. 19% MwSt.) für eine Packungsgröße von 100 mL. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (Apothekenrabatt: 1,77 € Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers: 6,76 €) ergibt sich für die GKV ein Packungspreis von 124,80 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie

dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zbAM				
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	keine	-	-
zVT				
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	keine	-	-
LDV/SOF±RBV für 12 Wochen ^b	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-
LDV/SOF für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	keine	-	-
SOF+RBV für 12 Wochen	Kinder 3-<6 Jahre, HCV-GT 2	keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
SOF+RBV für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^c oder 3	keine	-	-

a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].

b: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].

c: Laut Fachinformation 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 [3, 4].

CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapienaiv; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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 berücksichtigt.

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 durchgeführt wird und entsprechend keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen im Vergleich zur zVT entstehen [9].

Bei einer Behandlung mit SOF/VEL, LDV/SOF sowie SOF in Kombination mit RBV soll einmalig vor Beginn der Behandlung untersucht werden, ob eine HBV-Infektion vorliegt [1-5]. Es entstehen somit keine regelhaften Unterschiede der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen im Vergleich zur zVT.

Somit sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zbAM			
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	keine	-
zVT			
LDV/SOF für 8 Wochen ^a	TN Kinder 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	keine	-
LDV/SOF±RBV für 12 Wochen ^b	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	keine	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
LDV/SOF für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	keine	-
SOF+RBV für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2	keine	-
SOF+RBV für 24 Wochen	Kinder 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^c oder 3	keine	-

a: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].

b: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].

c: Laut Fachinformation 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 [3, 4].

CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; TN: Therapie-naiv; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zbAM					
SOF/VEL für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre	SOF/VEL 29.985,54 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL 29.985,54 €
	<17 kg	SOF/VEL (150/37,5 mg Granulat) ^b 29.985,54 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL 29.985,54 €
	≥17-<30 kg	SOF/VEL (200/45 mg Tbl./Granulat) ^b 29.985,54 €	0,00 €	0,00 €	SOF/VEL 29.985,54 €
zVT					
LDV/SOF für 8 Wochen ^c	TN Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1 ohne Zirrhose	LDV/SOF 29.987,06 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 29.987,06 €
	<17 kg	LDV/SOF (33,75/150 mg Granulat) 29.987,06 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 29.987,06 €
	≥17-<35 kg	LDV/SOF (45/200 mg Tbl./Granulat) 29.987,06 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 29.987,06 €
LDV/SOF±RBV für 12 Wochen ^d	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 1, 4-6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 44.980,59 € RBV 748,80 € 873,60 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF±RBV 44.980,59 € 45.854,19 € ^e
	<17 kg	LDV/SOF (33,75/150 mg Granulat) 44.980,59 € RBV: 748,80 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF±RBV 44.980,59 € 45.729,39 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
	≥17-<35 kg	LDV/SOF (45/200 mg Tbl./Granulat) 44.980,59 € RBV 748,80 € 873,60 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF±RBV 44.980,59 € 45.854,19 €
LDV/SOF für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre HCV-GT 1, 4-6 mit kompensierter Zirrhose	LDV/SOF 89.961,18 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 89.961,18 €
	<17 kg	LDV/SOF (33,75/150 mg Granulat) 89.961,18 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 89.961,18 €
	≥17-<35 kg	LDV/SOF (45/200 mg Tbl./Granulat) 89.961,18 €	0,00 €	0,00 €	LDV/SOF 89.961,18 €
SOF+RBV für 12 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2	SOF 43.042,53 € RBV 748,80 € 873,60 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 43.791,33 € 43.916,13 €
	<17 kg	SOF 43.042,53 € RBV 748,80 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 43.791,33 €
	≥17-<35 kg	SOF 43.042,53 € RBV 748,80 € 873,60 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 43.791,33 € 43.916,13 €
SOF+RBV für 24 Wochen	Kinder, 3-<6 Jahre, HCV-GT 2 ^f oder 3	SOF 86.085,06 € RBV 1.372,80 € 1.747,20 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 87.457,86 € 87.832,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	<17 kg	SOF 86.085,06 € RBV 1.372,80 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 87.457,86 €
	≥17-<35 kg	SOF 86.085,06 € RBV 1.372,80 € 1.747,20 €	0,00 €	0,00 €	SOF+RBV 87.457,86 € 87.832,26 €

a: Die Kosten für eine Tablette/einen Granulat-Beutel sind unabhängig von der Dosierung identisch (siehe Tabelle 3-11).
b: Beide Dosierungen des befilzten Granulats werden voraussichtlich erst Ende Q2 2022 zur Verfügung stehen, entsprechend liegt hierzu noch kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor.
c: Gemäß Fachinformation kann LDV/SOF für 8 Wochen bei therapie-naiven Patienten ohne Zirrhose mit einer HCV-GT 1-Infektion in Betracht gezogen werden [1, 2].
d: 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 auch in Kombination mit RBV für 12 Wochen gegeben werden [1, 2].
e: Die angegebene Spanne ergibt sich aus den Kosten der LDV/SOF-Therapie ohne RBV sowie der LDV/SOF-Therapie in Kombination mit RBV.
f: Laut Fachinformation 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 [3, 4].
CHC: Chronische Hepatitis C; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis C-Virus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; LDV: Ledipasvir; PEG-IFN: Peginterferon alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; Tbl.: Tabletten; TN: Therapie-naiv; VEL: Velpatasvir; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 [5]***Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin***

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

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin, Rifabutin

Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL und einem der antimykobakteriellen Wirkstoffe Rifampicin oder Rifabutin ist kontraindiziert. Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiel: Ethambutoldihydrochlorid), ergibt sich keine relevante Einschränkung der Verordnungsanteile.

Pflanzliche Arzneimittel: Johanniskraut

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

Therapieabbrüche

Bei der im Dossier dargestellten, relevanten Studie GS-US-342-1143 zu Kindern mit einer chronischen HCV-Infektion ergab sich für Kinder von 3 bis <6 Jahren eine Abbruchrate von 17%.

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 stellt eine weitere wichtige pangenotypische Therapieoption zur Behandlung pädiatrischer Patienten dar. Es wird damit gerechnet, dass im ersten Jahr (2022) etwa 25% aller Kinder (3 bis <6 Jahre) mit SOF/VEL behandelt werden. Im Jahr 2023 wird ein Marktanteil von ca. 15% (Jahresmittel 2023) erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 10% (Jahresmittel 2024) 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).

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 Harvoni® 90 mg/400 mg und 45 mg/200 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand der Information: August 2021.
- [2] 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.
- [3] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg und 200 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 150 mg und 200 mg befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir). Stand der Information: Juli 2021.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Eplclusa® Filmtabletten und befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [6] 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= (aufgerufen am: 16.09.2021).

- [7] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Rebetol® 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ribavirin). Stand der Information: Oktober 2021.
- [8] Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für SOF/VEL. 2021.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre). 1. April 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von SOF/VEL entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit SOF/VEL sollte nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen HCV-Infektion hat.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von SOF/VEL bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren basiert auf dem Gewicht, wie in Tabelle 3-16) angegeben und kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 3 Jahren, die Probleme beim Schlucken von Filmtabletten haben, ist eine Granulatformulierung von SOF/VEL erhältlich. Für Patienten mit einem Gewicht von < 17 kg siehe Fachinformation für SOF/VEL 200/50 mg oder 150/37,5 mg Granulat (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-16: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Tabletten anwenden

Körpergewicht (kg)	Dosierung SOF/VEL-Tabletten	Tagesdosis SOF/VEL	Empfohlenes Behandlungsregime
≥30	Eine 400/100 mg Tablette, einmal täglich oder zwei 200/50 mg Tabletten einmal täglich	400/100 mg pro Tag	SOF/VEL für 12 Wochen
17 bis <30	Eine 200/50 mg Tablette einmal täglich	200/50 mg pro Tag	
SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlung und Behandlungsdauer für Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis <18 Jahren unabhängig vom HCV-GT, die SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen anwenden

Körpergewicht (kg)	Dosierung SOF/VEL-Granulat	Tagesdosis SOF/VEL	Empfohlenes Behandlungsregime
≥30	Zwei Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	400/100 mg pro Tag	SOF/VEL für 12 Wochen
17 bis <30	Ein Beutel mit 200/50 mg Granulat einmal täglich	200/50 mg pro Tag	
<17 kg	Ein Beutel mit 150/37,5 mg Granulat einmal täglich	150/37,5 mg pro Tag	
SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir			

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis sollten die Patienten eine zusätzliche Tablette SOF/VEL einnehmen. Wenn es mehr als 3 Stunden nach Einnahme zum Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis SOF/VEL erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 mL/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Turcotte [CPT]-Klassen A, B oder C) ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse B, aber nicht bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL bei Kindern <3 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Um das Schlucken des SOF/VEL-Granulats zum Einnehmen zu erleichtern, kann wie untenstehend beschrieben, Nahrung oder Wasser verwendet werden. Alternativ kann SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen ohne Nahrung oder Wasser geschluckt werden.

Einnahme von SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen mit Nahrung, um das Schlucken zu erleichtern

Zur Einnahme mit Nahrung, um das Schlucken des Granulats zu erleichtern, sind Patienten anzuweisen, das Granulat auf einen oder mehrere Löffel nicht-säurehaltiger, weicher Nahrung zu streuen, die maximal Raumtemperatur hat. Die Patienten sind anzuweisen, das SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen innerhalb von 15 Minuten nach dem vorsichtigen Vermischen mit Nahrung einzunehmen und den gesamten Inhalt zu schlucken, ohne ihn zu kauen, um einen bitteren Geschmack zu vermeiden. Beispiele für nicht-säurehaltige Nahrung sind unter anderem Schokoladensirup und Speiseeis.

Einnahme von SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen mit Wasser, um das Schlucken zu erleichtern

Zur Einnahme mit Wasser sind die Patienten anzuweisen, das Granulat direkt in den Mund zu nehmen und mit Wasser zu schlucken. Die Patienten sind anzuweisen, den gesamten Inhalt des/der Beutel(s) ohne Kauen zu schlucken.

Einnahme von SOF/VEL-Granulat zum Einnehmen ohne Nahrung oder Wasser

Zur Einnahme ohne Nahrung oder Wasser sind die Patienten anzuweisen, dass das Granulat direkt in den Mund zu nehmen und zu schlucken. Die Patienten sind anzuweisen, den gesamten Inhalt des/der Beutel(s) ohne Kauen zu schlucken (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

SOF/VEL sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die SOF enthalten.

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 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 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/Hepatitis B-Virus (HBV)

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

Patienten, bei denen zuvor eine Therapie mit einem Nichtstruktur-Protein (NS)5A-haltigen Regime versagte

Für Patienten nach Versagen eines Behandlungsregimes mit anderen NS5A-Inhibitoren liegen keine klinischen Daten vor, die die Wirksamkeit einer Behandlung mit SOF/VEL unterstützen. Da NS5A Resistenz-assoziierte Varianten (RAV) in der Regel bei Patienten auftreten, bei denen andere Therapien mit NS5A-Inhibitoren versagt haben, kann aufgrund der in-vitro-Pharmakologie von VEL sowie den Ergebnissen der Behandlung mit SOF/VEL bei

NS5A-therapienaiven Patienten mit NS5A-RAV bei Studienbeginn, die in die ASTRAL-Studien eingeschlossen waren, die Behandlung mit SOF/VEL+RBV für 24 Wochen für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen eine NS5A-haltige Therapie versagt hat, ein hohes Risiko für die klinische Progression der Erkrankung vorliegt und keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) und bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) liegen begrenzte Sicherheitsdaten vor. SOF/VEL kann bei diesen Patienten ohne Dosisanpassung angewendet werden, wenn keine anderen relevanten Behandlungsoptionen verfügbar sind (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Bei Anwendung von SOF/VEL in Kombination mit RBV siehe auch Fachinformation von RBV hinsichtlich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 mL/min (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Anwendung zusammen mit mittelstarken P-gp-Induktoren und 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 oder VEL führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOF/VEL wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Anwendung zusammen mit bestimmten Regimen zur antiretroviralen Behandlung von HIV

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

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer DAA-Behandlung gegen das HCV zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu

überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Behandlung vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Zirrhose der CPT-Klasse C

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SOF/VEL wurde bei Patienten mit Zirrhose der CPT-Klasse C nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Patienten nach Lebertransplantation

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

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette oder Beutel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Potenzielle Auswirkungen von SOF/VEL auf andere Arzneimittel

VEL ist ein Inhibitor des Wirkstofftransporters P-gp, des BCRP (Breast Cancer Resistance Proteins), des Organo-Anion-Transporters (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Tabelle 3-18 enthält Beispiele für Interaktionen mit empfindlichen Substraten von P-gp (Digoxin), BCRP (Rosuvastatin) und OATP (Pravastatin).

Potenzielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf SOF/VEL

SOF und VEL sind Substrate des Wirkstofftransporters P-gp und des BCRP. VEL ist ebenfalls ein Substrat des Wirkstofftransporters OATP1B. In vitro wurde ein langsamer metabolischer Umsatz von VEL durch CYP2B6, CYP2C8 und CYP3A4 beobachtet. 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 oder VEL führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert wird. Die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOF/VEL ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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 oder VEL führen, wodurch die therapeutische Wirkung von SOF/VEL vermindert wird. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit SOF/VEL wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die P-gp oder BCRP hemmen, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von SOF oder VEL führen. Arzneimittel, die OATP, CYP2B6, CYP2C8 oder CYP3A4 hemmen, können zu einer erhöhten Plasmakonzentration von VEL führen. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit SOF/VEL, die durch P-gp, BCRP, OATP oder CYP450 vermittelt werden, sind nicht zu erwarten; SOF/VEL kann gleichzeitig mit P-gp-, BCRP-, OATP- und CYP-Inhibitoren angewendet werden.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da die Leberfunktion sich während der Behandlung mit SOF/VEL 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 HCV zusammenhängen, beeinflusst werden.

Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL und anderen Arzneimitteln

Tabelle 3-18 enthält eine Auflistung der nachgewiesenen oder potenziell klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen (wobei das 90%-Konfidenzintervall [KI] des Verhältnisses der geometrischen Mittelwerte innerhalb [\leftrightarrow], oberhalb [\uparrow] oder unterhalb [\downarrow] des vorbestimmten Äquivalenzbereichs lag). Bei den beschriebenen Wechselwirkungen handelt es sich entweder um solche, die in Studien mit SOF/VEL oder mit VEL und SOF als Einzelwirkstoffe beobachtet wurden, oder um vorhergesagte Wechselwirkungen, die unter SOF/VEL auftreten könnten. In der Tabelle sind nicht alle Wechselwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-18: Wechselwirkungen zwischen SOF/VEL und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL					
					Die Löslichkeit von VEL vermindert sich mit steigendem pH-Wert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die den gastrischen pH-Wert erhöhen, die Konzentration von VEL verringern.
<i>Antazida</i>					
z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Kalziumkarbonat (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ SOF ↓ VEL				Es wird empfohlen, zwischen der Einnahme von Antazida und SOF/VEL einen zeitlichen Abstand von 4 Stunden einzuhalten.
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>					
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ SOF/VEL (400/100-mg- Einzeldosis) ^c Famotidin gleichzeitig mit SOF/VEL angewendet ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	SOF	↔	↔		H ₂ -Rezeptor-Antagonisten können gleichzeitig mit oder zeitversetzt zu SOF/VEL angewendet werden, und zwar in einer Dosis, die eine mit Famotidin 40 mg zweimal täglich vergleichbare Dosis nicht übersteigt.
	VEL	↓ 0,80 (0,70; 0,91)	↓ 0,81 (0,71; 0,91)		
Famotidin (40-mg-Einzeldosis)/ SOF/VEL (400/100-mg- Einzeldosis) ^c	SOF	↓ 0,77 (0,68; 0,87)	↓ 0,80 (0,73; 0,88)		
Famotidin 12 Stunden vor SOF/VEL angewendet ^d (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	VEL	↔	↔		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
<i>Protonenpumpeninhibitoren</i>					
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100-mg- Einzeldosis im Nüchternzustand) ^c Omeprazol gleichzeitig mit SOF/VEL angewendet ^d Lansoprazol ^e Rabeprazol ^e Pantoprazol ^e Esomeprazol ^e (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	SOF	↓ 0,66 (0,55; 0,78)	↓ 0,71 (0,60; 0,83)		Die gleichzeitige Anwendung mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Falls die gleichzeitige Anwendung als erforderlich angesehen wird, sollte SOF/VEL mit einer Mahlzeit und 4 Stunden vor dem Protonenpumpeninhibitor in Dosen angewendet werden, die mit Omeprazol 20 mg vergleichbar sind.
	VEL	↓ 0,63 (0,50; 0,78)	↓ 0,64 (0,52; 0,79)		
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100-mg- Einzeldosis nach einer Mahlzeit) ^c Omeprazol 4 Stunden nach SOF/VEL angewendet ^d (Erhöhung des gastrischen pH-Wertes)	SOF	↓ 0,79 (0,68; 0,92)	↔		
	VEL	↓ 0,67 (0,58; 0,78)	↓ 0,74 (0,63; 0,86)		
ANTIARRHYTHMIKA					
Amiodaron	Die Wirkung auf die Amiodaron-, VEL- und SOF-Konzentration ist nicht bekannt.				Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron und einem SOF- haltigen Regime kann eine schwere symptomatische Bradykardie bewirken. Nur anwenden, wenn keine alternative Behandlung verfügbar ist. Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Arzneimittels mit SOF/VEL wird eine engmaschige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
Digoxin	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht. Erwartung: ↔ SOF				Die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL und Digoxin kann zu einem Anstieg der Konzentration von Digoxin führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit SOF/VEL ist Vorsicht geboten und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
Digoxin (0,25-mg- Einzeldosis) ^f / VEL (100-mg- Einzeldosis)	Auswirkungen auf die VEL-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ VEL				
(Hemmung des P-gp)	Beobachtet: Digoxin	↑ 1,9 (1,7; 2,1)	↑ 1,3 (1,1; 1,6)		
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat (Hemmung des P-gp)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Dabigatran ↔ SOF ↔ VEL				Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatranetexilat und SOF/VEL wird eine klinische Überwachung auf Anzeichen von Blutungen und Anämie empfohlen. Ein Blutgerinnungstest hilft bei der Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer gesteigerten Dabigatran-Exposition.
Vitamin-K-Antagonisten	Wechselwirkungen nicht untersucht.				Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit SOF/VEL begründet.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTI-KONVULSIVA					
Phenytoin Phenobarbital (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↓ VEL				Die Anwendung von SOF/VEL zusammen mit Phenobarbital und Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Carbamazepin (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ VEL				Die Anwendung von SOF/VEL zusammen mit Carbamazepin (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation) ist kontraindiziert.
	Beobachtet: SOF	↓ 0,52 (0,43; 0,62)	↓ 0,52 (0,46; 0,59)		
Oxcarbazepin (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↓ VEL				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Oxcarbazepin zu einer niedrigeren Konzentration von SOF und VEL und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von SOF/VEL führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
ANTI-MYKOTIKA					
Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht. Erwartung: ↔ SOF				Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Ketoconazol erforderlich.
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ VEL (100-mg- Einzeldosis) ^d (Hemmung von P-gp und CYP) Itraconazol ^e Voriconazol ^e Posaconazol ^e Isavuconazol ^e	Auswirkungen auf die Ketoconazol-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Ketoconazol				
	Beobachtet: VEL	↑ 1,3 (1,0; 1,6)	↑ 1,7 (1,4; 2,2)		

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE					
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ SOF (400-mg- Einzeldosis) ^d	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Rifampicin				Die Anwendung von SOF/VEL zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
(Induktion von P-gp und CYP)	Beobachtet: SOF	↓ 0,23 (0,19; 0,29)	↓ 0,28 (0,24; 0,32)		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/VEL (100-mg-Einzeldosis)	Auswirkungen auf die Rifampicin-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ Rifampicin				
(Induktion von P-gp und CYP)	Beobachtet: VEL	↓ 0,29 (0,23; 0,37)	↓ 0,18 (0,15; 0,22)		
Rifabutin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ VEL				Die Anwendung von SOF/VEL zusammen mit Rifabutin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
(Induktion von P-gp und CYP)	Beobachtet: SOF	↓ 0,64 (0,53; 0,77)	↓ 0,76 (0,63; 0,91)		
Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↓ VEL				Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Rifapentin zu einer niedrigeren Konzentration von SOF und VEL und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von SOF/VEL führt. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN					
TDF	Es wurde nachgewiesen, dass SOF/VEL die Tenofovir-Exposition erhöht (P-gp-Inhibition). Die Tenofovir-Exposition (AUC und C _{max}) war während der gleichzeitigen Behandlung mit SOF/VEL und TDF/FTC als Teil diverser HIV-Regime um etwa 40-80% höher. Patienten, die gleichzeitig TDF und SOF/VEL erhalten, sollten auf mit TDF assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden. Für Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion siehe Fachinformationen des Arzneimittels, das TDF enthält (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).				
Efavirenz/FTC/TDF (600/200/300 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Efavirenz	↔	↔	↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL mit Efavirenz/FTC/TDF ist eine Verringerung der VEL-Konzentration zu erwarten. Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL mit Efavirenz-haltigen Therapien wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
	SOF	↑ 1,4 (1,1; 1,7)	↔		
	VEL	↓ 0,53 (0,43; 0,64)	↓ 0,47 (0,39; 0,57)	↓ 0,43 (0,36; 0,52)	
FTC/Rilpivirin/TDF (200/25/300 mg einmal täglich)/SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Rilpivirin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder FTC/Rilpivirin/TDF erforderlich.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: HIV-PROTEASEINHIBITOREN					
Atazanavir, geboostert durch RTV (300/100 mg einmal täglich) + FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Atazanavir	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,6)	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL (durch RTV geboostertem) Atazanavir oder FTC/TDF erforderlich.
	RTV	↔		↑ 1,3 (1,5; 1,4)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↑ 1,6 (1,4; 1,7)	↑ 2,4 (2,2; 2,6)	↑ 4,0 (3,6; 4,5)	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmechanismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
Darunavir, geboostert durch RTV (800/100 mg einmal täglich) + FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich)/SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Darunavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL (durch RTV geboostertes) Darunavir oder FTC/TDF erforderlich.
	RTV	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,62 (0,54; 0,71)	↓ 0,72 (0,66; 0,80)		
	VEL	↓ 0,76 (0,65; 0,89)	↔	↔	
Lopinavir, geboostert durch RTV (4x200/50 mg einmal täglich) + FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich)/SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Lopinavir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL (durch RTV geboostertes) Lopinavir oder FTC/TDF erforderlich.
	RTV	↔	↔	↔	
	SOF	↓ 0,59 (0,49; 0,71)	↓ 0,7 (0,6; 0,8)		
	VEL	↓ 0,70 (0,59; 0,83)	↔	↑ 1,6 (1,4; 1,9)	
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN					
Raltegravir (400 mg zweimal täglich) ^e + FTC/TDF (200/300 mg einmal täglich)/SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	Raltegravir	↔	↔	↓ 0,79 (0,42; 1,5)	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL, Raltegravir oder FTC/TDF erforderlich.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	EVG	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder EVG/COBI/FTC/TAF erforderlich.
	COBI	↔	↔	↑ 2,0 (1,7; 2,5)	
	TAF	↔	↔		
	SOF	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
	VEL	↑ 1,3 (1,2; 1,5)	↑ 1,5 (1,4; 1,7)	↑ 1,6 (1,4; 1,8)	
EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^{c, d}	EVG	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder EVG/COBI/FTC/TDF erforderlich.
	COBI	↔	↔	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↑ 1,4 (1,2; 1,5)	
Dolutegravir (50 mg einmal täglich)/ SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich)	Dolutegravir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Dolutegravir erforderlich.
	SOF	↔	↔		
	VEL	↔	↔	↔	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL					
Johanniskraut (Induktion von P-gp und CYP)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ SOF ↓ VEL				Die Anwendung von SOF/VEL zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Atorvastatin (40-mg- Einzeldosis) + SOF/VEL (400/100 mg einmal täglich) ^d	Beobachtet: Atorvastatin	↑ 1,7 (1,5; 1,9)	↑ 1,5 (1,5; 1,6)		Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Atorvastatin erforderlich.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
Rosuvastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht Erwartung: ↔ SOF				Eine gleichzeitige Anwendung von SOF/VEL und Rosuvastatin führt zu einer Erhöhung der Konzentration von Rosuvastatin, was mit einem erhöhten Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse einhergeht. Rosuvastatin kann in einer Dosis von maximal 10 mg zusammen mit SOF/VEL angewendet werden.
Rosuvastatin (10-mg- Einzeldosis)/ VEL (100 mg einmal täglich) ^d	Beobachtet: Rosuvastatin	↑ 2,6 (2,3; 2,9)	↑ 2,7 (2,5; 2,9)		
(Hemmung des OATP1B und BCRP)	Auswirkungen auf die VEL-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ VEL				
Pravastatin	Wechselwirkungen wurden nur mit VEL untersucht Erwartung: ↔ SOF				Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Pravastatin erforderlich.
Pravastatin (40-mg- Einzeldosis)/VEL (100 mg einmal täglich) ^d	Beobachtet: Pravastatin	↑ 1,3 (1,1; 1,5)	↑ 1,4 (1,2; 1,5)		
(Hemmung des OATP1B)	Auswirkungen auf die VEL-Exposition nicht untersucht Erwartung: ↔ VEL				
Andere Statine	Erwartung: ↑ Statine				Wechselwirkungen mit anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibito- ren können nicht ausgeschlossen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit SOF/VEL sollte eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen des Statins erfolgen, sowie die Gabe einer reduzierten Statin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
NARKOTISCHE ANALGETIKA					
Methadon (Methadon- Erhaltungstherapie [30 bis 130 mg/täglich])/ SOF (400 mg einmal täglich) ^d	R-Methadon	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Methadon erforderlich.
	S-Methadon	↔	↔	↔	
	SOF	↔	↑ 1,3 (1,0; 1,7)		
Methadon	Wechselwirkungen wurden nur mit SOF untersucht Erwartung: ↔ VEL				
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis)/ SOF (400-mg- Einzeldosis) ^f	Ciclosporin	↔	↔		Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Ciclosporin bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.
	SOF	↑ 2,5 (1,9; 3,5)	↑ 4,5 (3,3; 6,3)		
Ciclosporin (600-mg-Einzeldosis) ^f / VEL (100-mg- Einzeldosis) ^d	Ciclosporin	↔	↓ 0,88 (0,78; 1,0)		
	VEL	↑ 1,6 (1,2; 2,0)	↑ 2,0 (1,5; 2,7)		
Tacrolimus (5-mg-Einzeldosis) ^f / SOF (400-mg- Einzeldosis) ^d	Tacrolimus	↓ 0,73 (0,59; 0,90)	↑ 1,1 (0,84; 1,4)		Es ist keine Dosisanpassung von SOF/VEL oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.
	SOF	↓ 0,97 (0,65; 1,4)	↑ 1,1 (0,81; 1,6)		
Tacrolimus	Auswirkungen auf die VEL-Exposition nicht untersucht. Erwartung: ↔ VEL				

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/Möglicher Interaktionsmecha- nismus	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittleres Verhältnis (90%-Konfidenzintervall) ^{a,b}				Empfehlung hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung mit SOF/VEL
	Wirkstoff	C _{max}	AUC	C _{min}	
ORALE KONTRAZEPTIVA					
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180/0,215/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/SOF (400 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung oraler Kontrazeptiva erforderlich.
	Norgestrel	↔	↑ 1,2 (0,98; 1,5)	↑ 1,2 (1,0; 1,5)	
	Ethinylestradiol	↔	↔	↔	
Norgestimat/ Ethinylestradiol (Norgestimat 0,180/0,215/0,25 mg/ Ethinylestradiol 0,025 mg)/VEL (100 mg einmal täglich) ^d	Norelgestromin	↔	↔	↔	
	Norgestrel	↔	↔	↔	
	Ethinylestradiol	↑ 1,4 (1,2; 1,7)	↔	↓ 0,83 (0,65; 1,1)	
<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: Angewendet als SOF/VEL.</p> <p>d: Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143%.</p> <p>e: Dies sind Wirkstoffe einer Arzneimittelgruppe einer Klasse, in der ähnliche Wechselwirkungen vorhergesagt werden konnten.</p> <p>f: Bioäquivalenz-/Äquivalenzbereich 80-125%.</p> <p>g: Bereich, in dem keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 50-200%.</p> <p>AUC: Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve; BCRP: Breast Cancer Resistance Protein; C_{max}: Maximaler Plasmaspiegel; C_{min}: Minimaler Plasmaspiegel; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; INR: International Normalized Ratio; KI: Konfidenzintervall; OATP: Organo-Anion-Transporter; P-gp: P-Glykoprotein; RTV: Ritonavir; SOF: Sofosbuvir; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; VEL: Velpatasvir</p>					

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten von Tieren zeigten, dass VEL und Metabolite von SOF in die Milch übergehen.

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

Fertilität

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von SOF/VEL und RBV gilt die Fachinformation von RBV mit detaillierten Empfehlungen zu Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Die höchsten dokumentierten Dosen von SOF und VEL waren eine Einzeldosis von 1.200 mg bzw. eine Einzeldosis von 500 mg. In diesen Studien mit gesunden erwachsenen Probanden wurden bei diesen Dosisstufen keine nachteiligen Wirkungen beobachtet. Die Wirkungen höherer Dosen/Expositionen sind nicht bekannt.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit SOF/VEL. Bei einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung mit SOF/VEL umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich 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% wirksam entfernt werden.

Hämodialyse führt wahrscheinlich nicht zu einer bedeutsamen Entfernung von VEL, da VEL in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden ist.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-19: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron
	HBV Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten
Wichtige potenzielle Risiken	Rezidiv eines HCC
	Auftreten eines HCC
Fehlende Informationen	Sicherheit bei schwangeren Frauen
	Sicherheit bei Patienten mit vorherigem HCC
HBV: Hepatitis B-Virus; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus	

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges identifiziertes Risiko	Schwere Bradykardie und Herzblock bei gleichzeitiger Anwendung mit Amiodaron
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Abschnitte 4.4, 4.5, und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2. Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine
Wichtiges identifiziertes Risiko	HBV Reaktivierung bei HBV/HCV-koinfizierten Patienten
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine

Wichtiges potenzielles Risiko	Rezidiv eines HCC
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen der Risikominimierung wird wiederbewertet nach der Verfügbarkeit von Ergebnissen einer Studie zum Rezidiv eines HCC.
Wichtiges potenzielles Risiko	Auftreten eines HCC
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen der Risikominimierung wird wiederbewertet nach der Verfügbarkeit von Ergebnissen einer Studie zur Auswirkung von DAA-Therapien auf die Inzidenz und Art eines de novo HCC.
Fehlende Information	Sicherheit bei schwangeren Frauen
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2. Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine
Fehlende Information	Sicherheit bei Patienten mit vorherigem HCC
Maßnahme(n) der Risikominimierung	Routinemaßnahmen der Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen der Risikominimierung: Keine Die Notwendigkeit von Maßnahmen der Risikominimierung wird wiederbewertet nach der Verfügbarkeit von Ergebnissen einer Studie zum Rezidiv eines HCC.
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 Produktinformation (EPAR – Product Information) [1] und dem Abschnitt zum Risk-Management-Plan im Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report 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 Epclusa® Filmtabletten und befilmtes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.
- [2] European Medicines Agency. CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Epclusa. International non-proprietary name: sofosbuvir/velpatasvir. Procedure No: EMEA/H/C/004210/X/0056/G. 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 3-21 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 3-21 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 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
1.	Überwachung der Herzfunktion	„Amiodaron sollte nur bei mit Epclusa 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.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2.	Überwachung einer HBV-Reaktivierung	„HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.“ (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein
3.	Überwachung des Blutzuckers	„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. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Behandlung vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.“ (Seite 6, Abschnitt 4.4)	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)
4.	Überwachung der Blutgerinnung	„Eine engmaschige Überwachung des INR-Werts wird mit allen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Dies ist durch Veränderungen der Leberfunktionen während der Behandlung mit Epclusa begründet.“ (Tabelle 4, Abschnitt 4.5)	Nein
5.	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	„Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Ciclosporin bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin erforderlich sein.“ „Es ist keine Dosisanpassung von Epclusa oder Tacrolimus bei der Einleitung der gleichzeitigen Anwendung erforderlich. Danach kann eine engmaschige Überwachung und eine mögliche Dosisanpassung von Tacrolimus erforderlich sein.“ (Tabelle 4, Abschnitt 4.5)	Nein
DAA: Direkt antiviral wirkende Substanz; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; INR: International Normalized Ratio			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Produktinformation zu SOF/VEL vom Januar 2022 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 4. Quartal 2021 (<https://www.kbv.de/html/online-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 Epclusa® Filmtabletten und befülltes Granulat im Beutel (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand der Information: Januar 2022.