Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir

Vom 17. Oktober 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 13
4. Verfahrensablauf ... 13
5. Beschluss ... 15
6. Anhang ... 21

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 21

B. Bewertungsverfahren ... 25

1. Bewertungsgrundlagen ... 25

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 25

1.2 Nutzenbewertung ... 25

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 25

1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 25

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 25

1.2.4 Therapiekosten ... 25

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 26

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 34

5.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG ... 34

5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ... 40

5.3 Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....56
5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....60
D. Anlagen 64
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....64
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 69

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir wurde am 1. September 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. März 2019 hat die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. April 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir mit dem neuen Anwendungsgebiet (chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) gemäß Fachinformation

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ledipasvir/Sofosbuvir.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Sofosbuvir plus Ribavirin.

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

zu 1. Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Patienten nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen. Sofosbuvir ist bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3 zugelassen.

zu 2. Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Wirkstoffen/Wirkstoffkombinationen für die Behandlung der chronischen Hepatitis C vor. Im Anwendungsgebiet für adoleszente Patienten liegen ein Beschluss zur Wirkstoffkombination Ledipasvir/Sofosbuvir vom 15. Februar 2018 und ein Beschluss zu Sofosbuvir vom 5. April 2018 vor. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurde für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt; für Patienten mit Infektion von Genotyp 3 konnte dagegen kein Zusatznutzen anerkannt werden. Für Sofosbuvir wurde für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Es lässt sich feststellen, dass die Datenlage für Arzneimitteltherapien und Behandlungskaskaden im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, die zugelassenen DAAs in den aktuellen Leitlinien jedoch bereits berücksichtigt werden. Demnach stellt bei noch nicht vorbehandelten adoleszenten Patienten die Kombination Peginterferon plus Ribavirin zwar noch eine Alternative zu Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir dar, findet jedoch keine vorrangige Empfehlung mehr. Eine Therapie mit nicht-pegyliertem Interferon wird nicht empfohlen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der für Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir festgestellte Zusatznutzen in den entsprechenden Patientengruppen (Infektion mit Genotyp 2 oder 3 bzw. Genotyp 1, 4, 5, oder 6) berücksichtigt. Die Vermeidung der Nebenwirkungen einer Interferon-haltigen Therapie (insbesondere Wachstumsverzögerung und Gewichtsverlust) ist im vorliegenden Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung, weshalb Peginterferone – obgleich zugelassen – nicht als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Der Stellenwert von Ledipasvir/Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei jugendlichen Patienten (vorbehandelt oder mit kompensierter Zirrhose) mit Infektion von Genotyp 3 ist unklar. Aufgrund des nicht belegten Zusatznutzens kann Ledipasvir/Sofosbuvir zum jetzigen Zeitpunkt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für jugendliche Patienten mit CHC-Infektion von Genotyp 3 bestimmt werden. Die Zulassung von Ledipasvir/Sofosbuvir beinhaltet keine

Behandlungsempfehlung für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 und kommt daher bei dieser Patientengruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Gegenüber den Beschlüssen zu Ledipasvir/Sofosbuvir und Sofosbuvir ergibt sich nicht weiterhin die Notwendigkeit einer Differenzierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Vortherapie. Die benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien kommen in beiden Patientengruppen jeweils für therapienaive als auch für therapieerfahrene Patienten in Frage.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir wie folgt bewertet:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ein Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir bei jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ist nicht belegt.

Begründung:

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren der Studie vor. Die Patienten dieser Teilpopulation (n=40) wurden mit Glecaprevir/Pibrentasvir über einen Zeitraum von 8 Wochen behandelt. Die Teilpopulation entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, es wurden jedoch nur Patienten mit Infektion von Genotyp 1 (n=37) und 4 (n=3) rekrutiert. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) nach Therapieende wurde in der Kohorte von allen Patienten erreicht. Es traten keine Todesfälle, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten. Ein schweres unerwünschtes Ereignis (Depression, CTCAE ≥ 3) wurde bei einem Patienten beobachtet.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wurden SVR12 von 97,5 bis 100 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018).

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Die Zulassung beruht somit auch auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Der Gesetzgeber hat in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien2001/20/EG und

2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ist hier identisch, womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist.

Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurde gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ein Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir bei jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren derselben Studie (DORA) vor. Die Patienten dieser Teilpopulation (n=7) wurden mit Glecaprevir/Pibrentasvir über einen Zeitraum von 8 oder 16 Wochen behandelt. Die Teilpopulation entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebiets, es wurden 3 Patienten mit Genotyp 2 und 4 Patienten mit Genotyp 3 rekrutiert. In der Studie wird das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR = Sustained virological Response) als Endpunkt der Morbidität sowie die Nebenwirkungen untersucht. Diese Endpunkte sind grundsätzlich patientenrelevant.

Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 (SVR12) nach Therapieende wurde in der Kohorte von allen Patienten erreicht. Es traten keine Todesfälle, schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder solche unerwünschten Ereignisse auf, die zum Therapieabbruch führten.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet. Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sofosbuvir (in Kombination mit Ribavirin). Für Sofosbuvir plus Ribavirin wurden SVR12 von 96,4 bis 100 % beobachtet (siehe Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018).

Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Die Zulassung beruht somit auch auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten.

Der Gesetzgeber hat in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische

Verwendung im Sinne des Artikels 2 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann.

Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ist hier identisch, womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist.

Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 wurde gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

In den schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wurde auf mögliche Vorteile einer Ribavirin-freien Therapieoption verwiesen. Evidenz für die Beurteilung eines Zusatznutzens in ggf. von Ribavirin-Freiheit profitierenden Patientengruppen liegt jedoch nicht vor, so dass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

Insgesamt kann auf der Grundlage der vorgelegten Daten kein Zusatznutzen festgestellt werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie DORA vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Auch bei einer Berücksichtigung des bei der Zulassung vorgenommenen Evidenztransfers ist auf Grundlage der bei erwachsenen Patienten getroffenen Bewertung kein Zusatznutzen für jugendliche Patienten anzuerkennen, da für erwachsene Patienten für die jeweiligen Genotypen kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Der pharmazeutische Unternehmer ermittelte die Zahlen mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert-Koch-Institut übermittelten Meldefälle. Aufgrund dieses Vorgehens wird die geschätzte Patientenzahl als plausibel angesehen, da davon auszugehen ist, dass so gut wie alle Jugendlichen mit

Hepatitis-C-Infektion aufgrund der Meldepflicht erfasst werden. Dennoch verbleiben Unsicherheiten bezüglich ggf. geheilter und noch nicht diagnostizierter Patienten. Für die Anteile der verschiedenen HCV-Genotypen verwendet der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Querschnittsstudie von 2016 (Hüppe *et al.*, Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Z Gastroenterol 2016). Unsicherheiten bestehen dabei in der Übertragbarkeit der verwendeten Daten auf die hier adressierte Altersgruppe (12 bis unter 18 Jahre).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Maviret® (Wirkstoffkombination: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2019):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/maviret-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2019).

Gemäß den Fachinformationen ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungs-zyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	Therapienaive Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne oder mit Zirrhose und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 mit Zirrhose
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ledipasvir/ Sofosbuvir	8 Wochen	Kann bei Patienten ohne Zirrhose mit Genotyp 1 in Betracht gezogen werden.
Ledipasvir/ Sofosbuvir	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose, geringem Progressionsrisiko und Wiederbehandlungsoption.
Ledipasvir/ Sofosbuvir	24 Wochen	therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 und kompensierter Zirrhose.
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3		
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie	Dauer des Behandlungs-zyklus	Anwendung gemäß Fachinformation
Glecaprevir/ Pibrentasvir	8 Wochen	Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 ohne oder mit Zirrhose und therapienaive Patienten mit Genotyp 3 ohne Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	12 Wochen	Therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 2 mit Zirrhose und therapienaive Patienten mit Genotyp 3 mit Zirrhose.
Glecaprevir/ Pibrentasvir	16 Wochen	therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 3.
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sofosbuvir + Ribavirin	12 Wochen	Patienten mit Genotyp 2.
Sofosbuvir + Ribavirin	24 Wochen	Patienten mit Genotyp 3 oder ggf. Patienten mit Genotyp 2, insbesondere bei Vorliegen von einem oder mehreren Faktoren, die mit niedrigeren Ansprechraten auf Interferon-haltige Therapien assoziiert sind.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich	56 - 84	1	56 - 84
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ledipasvir / Sofosbuvir	1 x täglich	56-168	1	56-168
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Glecaprevir / Pibrentasvir	1 x täglich	56 - 112	1	56 - 112
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sofosbuvir +	1 x täglich	84 - 168	1	84 - 168
Ribavirin	2 x täglich	84 - 168	1	84 - 168

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der Wirkstoff Ribavirin wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Kostenberechnung werden Standardpatienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 47,1 kg (für Patienten im Alter von 12 Jahren) bzw. 67 kg (für Patienten im Alter von 17 bis unter 18 Jahren) zugrunde gelegt.[2] Die Dosierungsempfehlung von Ribavirin in Kombination mit Sofosbuvir beträgt für Patienten zwischen 47 und 49 kg Körpergewicht 600 mg/Tag und für Patienten zwischen 66 und 80 kg Körpergewicht 1.000 mg/Tag.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts-verbrauch nach Wirkstärke
a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56 - 84	168 – 252 x 100 mg/ 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir / Sofosbuvir	90 mg / 400 mg	90 mg / 400 mg	1 x 90 mg / 400 mg	56 -168	56 – 168 x 90 mg / 400 mg
b) Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir	300 mg / 120 mg	300 mg / 120 mg	3 x 100 mg/ 40 mg	56 - 112	168 – 336 x 100 mg/ 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	84	84 x 400 mg +
Ribavirin	600 mg – 1.000 mg	600 mg – 1.000 mg	3 – 5 x 200 mg		252 – 420 x 200 mg
Sofosbuvir +	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	168	168 x 400 mg +
Ribavirin	600 mg – 1.000 mg	600 mg – 1.000 mg	3 – 5 x 200 mg		504 – 840 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der

[2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Glecaprevir / Pibrentasvir	84 FTA	14.995,00 €	1,77 €	0,00 €	14.993,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ledipasvir / Sofosbuvir	28 FTA	14.995,00 €	1,77 €	0,00 €	14.993,23 €
Sofosbuvir	28 FTA	14.348,98 €	1,77 €	0,00 €	14.347,21 €
Ribavirin	168 HKP	744,29 €	1,77 €	34,80 €	707,72 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Juli 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. April 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. April 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juli 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. August 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. September 2019 17. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	17. Oktober 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß dem Beschluss vom 1. Februar 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Glecaprevir/Pibrentasvir

Beschluss vom: 17. Oktober 2019
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2019
BAnz AT 29.11.2019 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).[3]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3 Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 11. März 2019 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[4]

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ergebnisse der Studie DORA:

Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität	40	0 (0)
Morbidität		
SVR12	40	40 (100)
Nebenwirkungen		
UE	40	34 (85,0)
SUE	40	0 (0)
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	40	1 (2,5)[a]
Abbruch wegen UE	40	0 (0)

a) Bei einem Patienten trat eine Depression auf. Der Patient wies bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung auf.

Abkürzungen:
CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 = dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE = unerwünschtes Ereignis

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ergebnisse der Studie DORA:

Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität	7	0 (0)
Morbidität		
SVR12	7	7 (100)

[4] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-33) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen		
UE	7	7 (100)
SUE	7	0 (0)
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	0 (0)
Abbruch wegen UE	7	0 (0)
Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 = dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE = unerwünschtes Ereignis		

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

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

ca. 420 Patienten

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

ca. 120 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Maviret® (Wirkstoffkombination: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2019):

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

Die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 Wochen)	29.986,46 €
Glecaprevir/ Pibrentasvir (12 Wochen)	44.979,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir (8 Wochen)	29.986,46 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	44.979,69 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen)	89.959,38 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/ Pibrentasvir (8 Wochen)	29.986,46 €
Glecaprevir/ Pibrentasvir (12 Wochen)	44.979,69 €
Glecaprevir/ Pibrentasvir (16 Wochen)	59.972,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen) Gesamt:	43.041,63 € 1.061,58 € - 1.769,30 € 44.103,21 € - 44.810,93 €
Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen) Gesamt:	86.083,26 € 2.123,16 € - 3.538,60 € 88.206,42 € - 89.621,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Oktober 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Freitag, 29. November 2019
BAnz AT 29.11.2019 B5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre)

Vom 17. Oktober 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir gemäß dem Beschluss vom 1. Februar 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Glecaprevir/Pibrentasvir

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.1).[1]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ledipasvir/Sofosbuvir.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sofosbuvir plus Ribavirin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Glecaprevir/Pibrentasvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[2]

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Ergebnisse der Studie DORA:

	Glecaprevir/Pibrentasvir	
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität	40	0 (0)
Morbidität		
SVR12	40	40 (100)

[1] Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 11. März 2019 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren.
[2] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-33) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Nebenwirkungen		
UE	40	34 (85,0)
SUE	40	0 (0)
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	40	1 (2,5)[a]
Abbruch wegen UE	40	0 (0)

a Bei einem Patienten trat eine Depression auf. Der Patient wies bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung auf.

Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 = dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE = unerwünschtes Ereignis

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Ergebnisse der Studie DORA:

Endpunkt	Glecaprevir/Pibrentasvir	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität		
Gesamtmortalität	7	0 (0)
Morbidität		
SVR12	7	7 (100)
Nebenwirkungen		
UE	7	7 (100)
SUE	7	0 (0)
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	7	0 (0)
Abbruch wegen UE	7	0 (0)

Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR12 = dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende; UE = unerwünschtes Ereignis

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

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

ca. 420 Patienten

b) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

ca. 120 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Maviret® (Wirkstoffkombination: Glecaprevir/Pibrentasvir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. August 2019):

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

Die Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir soll nur von einem Arzt durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C hat.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/Pibrentasvir (8 Wochen)	29 986,46 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Glecaprevir/Pibrentasvir (12 Wochen)	44 979,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ledipasvir/Sofosbuvir (8 Wochen)	29 986,46 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (12 Wochen)	44 979,69 €
Ledipasvir/Sofosbuvir (24 Wochen)	89 959,38 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/Pibrentasvir (8 Wochen)	29 986,46 €
Glecaprevir/Pibrentasvir (12 Wochen)	44 979,69 €
Glecaprevir/Pibrentasvir (16 Wochen)	59 972,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sofosbuvir + Ribavirin (12 Wochen) Gesamt:	43 041,63 € 1 061,58 € – 1 769,30 € 44 103,21 € – 44 810,93 €
Sofosbuvir + Ribavirin (24 Wochen) Gesamt:	86 083,26 € 2 123,16 € – 3 538,60 € 88 206,42 € – 89 621,86 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA mit Wirkung vom 17. Oktober 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Oktober 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. April 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

1.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen“

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

1.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Glecaprevir/Pibrentasvir
- **Handelsname:** Maviret®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische Hepatitis C (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-15-D-441)

Modul 1
(PDF 592,5 kB)

Modul 2
(PDF 627,5 kB)

Modul 3
(PDF 1,4 MB)

Modul 4
(PDF 3,9 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,2 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

Maviret wird bei […] Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C,
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei jugendlichen Patienten zwischen 12 und <18 Jahren ist:

- Für Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6: Ledipasvir/Sofosbuvir,
- Für Patienten mit Genotyp 2 oder 3: Sofosbuvir plus Ribavirin.

Stand der Information: Juli 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 295,7 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2019
- Mündliche Anhörung: 26.08.2019
  Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Glecaprevir/Pibrentasvir - 2019-04-15-D-441*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 26.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.08.2019 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff GlecaprevirPibrentasvir

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	01.08.2019
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.08.2019
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	19.07.2019
vfa - Verband der pharmazeutischen Industrie	05.08.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
König, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmidt, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wolff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa - Verband der pharmazeutischen Industrie						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	1. August 2019
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (MAVIRET®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 792) von MAVIRET® (Glecaprevir/Pibrentasvir) in der Indikation chronische Hepatitis C (HCV) bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahre durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die folgenden Patientengruppen dar.
<table>
<tr><th>Frage-stellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichs-therapie[a]</th><th>Anzahl der Patienten[b]</th></tr>
<tr><td>-</td><td>Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit HCV-Infektion</td><td>-</td><td>537 (444–621)</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6</td><td>LDV/SOF</td><td>422 (349–487)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3</td><td>SOF + RBV</td><td>117 (97–136)</td></tr>
<tr><td colspan="4">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: gerundete Zahlen
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</td></tr>
</table>
Tabelle 1. Fragestellungen der Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir (1)</td><td>Die Nutzenbewertung folgt der aufgeführten Einteilung der Patientengruppen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert: 1. Therapeutischer Bedarf in der HCV-Therapie und medizinischer Nutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) bei jugendlichen Patienten 2. Änderung der Behandlungsdauer bei Patienten mit kompensierter Zirrhose	
1) Therapeutischer Bedarf in der HCV-Therapie und medizinischer Nutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) bei jugendlichen Patienten Für die Population der jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion existierten bisher lediglich zwei zugelassene, interferonfreie Therapieoptionen: Ledipasvir/Sofosbuvir±Ribavirin (LDV/SOF±RBV) (in den Genotypen (GT) 1, 3, 4, 5 oder 6) und SOF+RBV (in den GT 2 oder 3) (2, 3). Diese beiden Therapieoptionen lösten interferonbasierte Therapieoptionen als bisherigen Therapiestandard ab. Trotz weitreichender Fortschritte in den letzten Jahren bestand bis zuletzt ein hoher medizinischer Bedarf aufgrund der folgenden Punkte: - bei bestimmten Patientengruppen stand noch keine Ribavirin (RBV)-freie Therapieoption zur Verfügung (4, 5), - es waren noch keine pangenotypisch wirksamen Therapieoptionen mit hoher Resistenzbarriere verfügbar, - Therapieoptionen mit verbessertem Resistenzprofil wurden benötigt, welche unabhängig von Resistenzen eine hohe Effektivität, gemessen an SVR_{12} (Sustained Virological Response)-Raten, aufwiesen - lange Therapiedauern (von 12 bis 24 Wochen) waren notwendig und - eine weniger gute Verträglichkeit der Behandlung durch den Einsatz von Ribavirin (RBV) u. a. bei jugendlichen Patienten mit GT 2 und 3 lag vor. (3,	Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gelacaprevir/Pibrentasvir: Ledipasvir/Sofosbuvir. Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3: Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gelacaprevir/Pibrentasvir: Sofosbuvir plus Ribavirin. Für die Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie DORA vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6) Ebenso besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf für die HCV-Behandlung von Jugendlichen noch in folgenden Patientengruppen, welche derzeit keine zugelassene Behandlungsoption aufweisen: – Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bzw. dialysepflichtigen Patienten (nur GT 2 und GT3-therapienaiv-nicht-zirrhotisch) – Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber RBV (bspw. GT2/3) Die Therapie mit G/P deckt diesen medizinischen Bedarf in folgender Weise: • Hohe Heilungsraten von 100% (SVR_{12}) bei jugendlichen Patienten (12 bis <18 Jahre) über alle untersuchten Genotypen in der Zulassungsstudie M16-123 (DORA Part-1) • RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen • Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption (z. B. Patienten mit GT-2-Infektion sowie therapienaive GT-3-Patienten ohne Zirrhose). • Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose mit den GT 1/2/4/5/6) • Hohe Resistenzbarriere (ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung) • Gut verträgliche Therapie (auf Grund IFN- und RBV-Freiheit) sowie niedrige Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE), schwerer AEs (≥ Grad 3) und von Therapieabbrüchen aufgrund von AE auf.	Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Auch bei einer Berücksichtigung des bei der Zulassung vorgenommenen Evidenztransfers ist auf Grundlage der bei erwachsenen Patienten getroffenen Bewertung kein Zusatznutzen für jugendliche Patienten anzuerkennen, da für erwachsene Patienten für die jeweiligen Genotypen kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden. Evidenz für die Beurteilung eines Zusatznutzens in ggf. von Ribavirin-Freiheit profitierenden Patientengruppen liegt nicht vor, so dass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G/P bietet demnach jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion unabhängig vom HCV-GT eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. G/P weist zudem auch bei schwer zu behandelnden Patientengruppen, wie z. B. Patienten mit GT-3-Infektion oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten, sehr gute Heilungsraten auf.	
2) Änderung der Behandlungsdauer bei Patienten mit kompensierter Zirrhose Am 25.07.2019 hat die Europäische Kommission eine Zulassungsänderung genehmigt, mit der die Therapiedauer bei Patienten mit GT1/2/4/5/6 und kompensierter Zirrhose von 12 Wochen auf 8 Wochen reduziert wurde. Diese Änderung gilt auch für jugendliche Patienten. Folglich beläuft sich die Therapiedauer bei diesen Patienten auf nur noch 8 Wochen, was einen erheblichen zeitlichen Vorteil gegenüber den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen darstellt. (7) Dieser Aspekt ist bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen (u.a. bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten), da nun die Standardtherapiedauer von 8 Wochen auch für das relativ kleine Patientenkollektiv therapienaiver jugendlicher Patienten mit kompensierter Zirrhose und GT1/2/4/5/6 zur Verfügung steht. Hierdurch wird für diese Patienten der Aufwand für das Therapiemonitoring reduziert und die behandelten Patienten können schneller Gewissheit über den Therapieerfolg erlangen.	Die Behandlungsdauer wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3045/2019-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir-D-441.pdf. [Zugriffsdatum: 18.07.2019].

2. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten (Ledipasvir/Sofosbuvir). Stand: Februar 2019.

3. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: November 2018.

4. Gilead Sciences GmbH. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2052/2017-08-15_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. [Zugriffsdatum: 02.07.2019].

5. Gilead Sciences GmbH. Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf. [Zugriffsdatum: 03.07.2019].

6. ratiopharm GmbH. Fachinformation Ribavirin-ratiopharm® 200 mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2018.

7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2019.

5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	5. August 2019
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen), Nr. 792, A19-33, Version 1.0, Stand: 11.07.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Hepatitis C (HC) ist eine viral bedingte Entzündung der Leber, die bei den meisten Patienten chronisch verläuft (1). Dem Robert Koch-Institut (RKI) wurden im Jahr 2018 5826 HC-Erkrankungen (Erstdiagnosen) gemeldet, wobei bei Männern 9,7 Erstdiagnosen und bei Frauen 4,4 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner verzeichnet wurden (2). **Häufigkeit der chronischen Hepatitis C (CHC) im Kindes- und Jugendalter** Entsprechend den Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) traten im Jahr 2015 insgesamt 25 Fälle und im Jahr 2016 21 Fälle von erstdiagnostizierter HC auf. Dies entsprach einer bundesweiten Inzidenz von 0,53 und 0,45 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner. Für die Population der Jugendlichen gibt es keine über die Jahre hinweg konstanten geschlechtsspezifischen Unterschiede. Im Jahr 2015 war die Inzidenz bei männlichen Jugendlichen mit 0,7 pro 100.000 doppelt so hoch wie bei den weiblichen Jugendlichen mit 0,35 pro 100.000; 2016 lag sie bei den weiblichen Jugendlichen höher (3). Da die Bestimmungen der Transaminasen und der Antikörper gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) bei Kindern und Jugendlichen deutlich seltener erfolgen als bei Erwachsenen, ist eine hohe Dunkelziffer der HCV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen möglich. **Verlauf der CHC im Kindes- und Jugendalter** Für die Folgen der CHC ist die persistierende Virusreplikation der entscheidende Auslöser. Bei 20 % der infizierten Kinder und	Die Anmerkungen zur Inzidenz und zum klinischen Verlauf werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jugendlichen wird das Virus spontan eliminiert. Bei 80 % der Infizierten dieser Altersgruppe führt die Infektion mit dem HCV zu einer chronischen Erkrankung mit persistierender Virusreplikation. Die Infektion ist auch während der Kindheit in der Regel asymptomatisch. Eine geringe Hepatomegalie wird bei 10 % der Kinder und Jugendlichen nachgewiesen. 50 % der Patienten zeigen erhöhte Transaminasen. Extrahepatische Manifestationen sind selten, von diesen sind die subklinische Hypothyreose und die Autoimmunthyreoditis relativ häufig. Histopathologische Veränderungen der Leber sind selbst 20 Jahre nach einer Infektion im Kindes- und Jugendalter selten nachweisbar. Die Fibrose der Leber korreliert mit dem Lebensalter, der Dauer der Infektion und der Gewebsnekrose. Dass ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) bei HCV-Infektion meist in zirrhotischer Leber auftritt, ist im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Erst im Erwachsenenalter kommt es bei persistierender Infektion bei einem relevanten Teil der Patienten zu einer zunehmenden Fibrose bis zur Zirrhose der Leber und ihren Komplikationen einschließlich des HCC und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation bei Leberversagen. Die CHC von Kindern und Jugendlichen ist damit eine Ursache relevanter Morbidität und Mortalität im späteren Lebensalter (4). **Aktuelle Therapie der CHC bei Kindern und Jugendlichen** Ziel einer Therapie der CHC ist auch im Kindes- und Jugendalter die vollständige und anhaltende Viruselimination, um die Folgen einer persistierenden Infektion wie Leberfibrose und -zirrhose oder HCC zu vermeiden. Korrespondierend zu den Empfehlungen im Erwachsenenalter sollten alle Kinder und Jugendlichen mit einer HCV-Infektion – therapienaiv oder therapierfahren – und unabhängig vom Stadium der Lebererkrankung oder dem Vorliegen extrahepatischer Manifestationen behandelt	Zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten unter 18 Jahren sind Peginterferon alfa-2a, Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b – jeweils in Kombination mit Ribavirin – zugelassen. Ledipasvir/Sofosbuvir ist bei therapienaiven und bei vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen für die Genotypen 1, 4, 5 oder 6 sowie – nur in Kombination mit Ribavirin und bei therapienaiven Patienten nur bei Vorliegen einer Zirrhose – für Genotyp 3 zugelassen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden. Zurzeit sind die in Tabelle 1 aufgeführten Wirkstoffe zur Behandlung der HCV-Infektion von Kindern und Jugendlichen zugelassen, wobei interferon(IFN)-basierte Therapien von IFN-freien Behandlungsschemata mit direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zu unterscheiden sind. Tabelle 1: Wirkstoffe, die zur Behandlung der HCV-Infektion von Kindern und Jugendlichen zugelassen sind **Wirkstoff** / **Alter (Jahre)** / **Genotyp** / **Dosierung** / **Applikation** Interferon alfa-2b / 3–18 / 1–6 / 6 x 10^6 IU/m^2 3 x wöchentlich / subkutan Peginterferon alfa-2a / 5–18 / 1–6 / 100 µg/m^2 wöchentlich / subkutan Peginterferon alfa-2b / 3–18 / 1–6 / 1,5 µg/kg wöchentlich / subkutan Ribavirin / 1–18 / 1–6 / 15 mg/kg pro Tag, aufgeteilt in zwei Dosen / oral Sofosbuvir / 12–17 / 2,3 / 400 mg täglich / oral Ledipasvir/ Sofosbuvir / 12–17 / 1, 4–6 / 90 mg/400 mg täglich / oral Glecaprevir/ Pibrentasvir / 12–17 / 1–6 / 100 mg/40 mg 3 x täglich / oral **Bedeutung der SVR (Sustained Virological Response) als Therapieziel** Zur Bedeutung der SVR als Endpunkt in den klinischen Studien verweist die AkdÄ auf die Ausführungen in den Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) vom 7.	Sofosbuvir ist bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit Behandlungsempfehlungen in Kombination mit Ribavirin für die Genotypen 2 und 3 zugelassen. Für die Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie DORA vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
November 2016 und von Elbasvir/Grazoprevir vom 5. April 2017 (5;6). Es liegt eine breite Datenbasis vor, die die Einschätzung der AkdÄ stützt und beim Erreichen einer SVR eine signifikante Reduktion von CHC, Mortalität und Leberzirrhose belegt (5). Nach einer Metaanalyse von Ergebnissen vorwiegend aus Kohortenstudien geht eine Therapie mit antiviralen Mitteln bei CHC beim Erreichen einer SVR mit einer Reduktion des HCC-Risikos um etwa 80 % einher, mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um etwa 75 % sowie mit einer Reduktion der leberspezifischen Mortalität um 87 % (7). Aus Sicht der AkdÄ belegt diese Evidenz den Zusammenhang zwischen SVR und patientenrelevantem Nutzen. Dies bestätigen die wenigen bisher zur Verfügung stehenden Langzeitstudien im Kindes- und Jugendalter für die SVR nach Behandlung mit DAA und nach Behandlung mit Peginterferon (PEG-IFN) und Ribavirin (RBV). **Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)** Die Fixkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) wurde erstmals 2017 in Europa zur Behandlung der CHC bei Erwachsenen zugelassen. Beide Wirkstoffe sind direkt antiviral aktiv, weisen aber unterschiedliche Wirkmechanismen auf. GLE ist ein pangenotypischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-codierten Polyproteins in reife Proteine erforderlich und somit für die Virusreplikation essenziell ist. PIB ist ein pangenotypischer Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Aufbau von Virionen erforderlich ist (8). Die Indikation von GLE/PIB wurde 2019 erweitert. Es ist jetzt auch für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der CHC zugelassen (8).	zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Darüber hinaus liegen die beobachteten Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Auch bei einer Berücksichtigung des bei der Zulassung vorgenommenen Evidenztransfers ist auf Grundlage der bei erwachsenen Patienten getroffenen Bewertung kein Zusatznutzen für jugendliche Patienten anzuerkennen, da für erwachsene Patienten für die jeweiligen Genotypen kein Zusatznutzen festgestellt wurde. Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>IQWiG Dossier-bewertung S. 6</td><td>
<u>Fragestellung der Dossierbewertung</u>

Zu bewerten ist der Zusatznutzen von GLE/PIB im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung von jugendlichen Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC.

Der G-BA legte als ZVT für jugendliche Patienten mit chronischer HCV-Infektion Genotyp (GT) 1, GT4, GT5 oder GT6 Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) und für Patienten mit GT2 oder GT3 Sofosbuvir (SOF) + RBV fest.

Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT zu.

Aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA für das neue Anwendungsgebiet ergeben sich zwei Fragestellungen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden.

Der G-BA definierte für Patienten mit CHC zwei Fragestellungen, die in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von GLE/PIB
<table>
<tr><th>Frage-stellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6</td><td>Ledipasvir/Sofosbuvir</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 2 oder 3</td><td>Sofosbuvir + Ribavirin</td></tr>
</table>
</td><td>
Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 1, 4, 5 oder 6:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gelacaprevir/Pibrentasvir: Ledipasvir/Sofosbuvir.

Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 2 oder 3:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Gelacaprevir/Pibrentasvir: Sofosbuvir plus Ribavirin.
</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. HCV: Hepatitis-C-Virus	
IQWiG Dossier-bewertung S. 6–8	**<u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u>** **Studie** Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit GLE/PIB in der relevanten Population (Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren), sondern nur die einarmige Studie DORA vor. **Design** In der Kohorte 1 der Studie wurden Jugendliche zwischen 12 und < 18 Jahren über 8 bis 16 Wochen mit GLE/PIB behandelt. Es wurden therapienaive sowie IFN- und SOF-vorbehandelte Jugendliche ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen. Abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom Genotyp und vom Zirrhosestatus wurden die Patienten über 8, 12 oder 16 Wochen mit GLE/PIB 300 mg/120 mg einmal täglich behandelt, alle Patienten wurden 144 Wochen nachbeobachtet.	Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren der Studie, und für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 die Ergebnisse einer Teilpopulation mit Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren derselben Studie vor.
Dossier pU Modul 4A S. 85	**Studienpopulation** In beiden Teilpopulationen der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 bzw. mit GT2 oder GT3 lag der Anteil der Patienten weiblichen Geschlechts zwischen 55,0 % und 57,1 %. Das mittlere Alter der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 war mit 14,2 Jahren etwas niedriger als bei den Patienten mit GT2 oder GT3, die im Mittel 14,4 Jahre alt waren.	Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In Kohorte 1 waren 37 Patienten (78,7 %) mit HCV GT1, drei Patienten (6,4 %) mit HCV GT2, vier Patienten (8,5 %) mit HCV GT3 und drei Patienten mit HCV GT4 eingeschlossen. Hierbei waren 24 Patienten (51,1 %) mit HCV Subgenotyp 1a und 13 Patienten (27,7 %) mit HCV Subgenotyp 1b eingeschlossen. Keiner der Patienten hatte eine Zirrhose der Leber und lediglich jeweils ein Patient wies eine Leberfibrose mit Fibrosestadium F2 bzw. F3 nach METAVIR auf. Die restlichen Patienten hatte keine oder nur einer geringgradige Leberfribrose (Fibrosestadium F0–F1). Vorbehandelt waren 20,0 % der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6 und 42,9 % der Patienten mit GT2 oder GT3. Die Vorbehandlung war bei allen Patienten mit IFN-basiertem Regime erfolgt. Eine große Mehrheit der Patienten hatte auf die Vorbehandlung nicht angesprochen, ein Patient hatte nach der der Vorbehandlung einen Rückfall erlitten. Eine HCV-HIV-Koinfektion wiesen zwei der Patienten (4,3 %) in Kohorte 1 auf.	
IQWiG Dossier-bewertung Tab. 10, S. 27; Dossier pU Modul 4A Tab. 4-63 bis 4-65, S. 170–172	**<u>Endpunkte</u>** Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendem virologischen Ansprechen zwölf Wochen nach Behandlungsende (SVR12), gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen mit dem Patient-Reported-Outcome(PRO)-Instrument Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und unter Berücksichtigung unerwünschter Ereignisse (UE). Kein Patient verstarb während der DORA-Studie. Alle 47 Patienten (100 %) erreichten eine SVR12.	Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet. Von einer Bewertung einzelner Endpunkte wird daher im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens abgesehen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Ein Anstieg des PedsQL-Scores zeigt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Lebensqualität der Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT1, GT4, GT5 oder GT6, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. zwölf Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit GLE/PIB-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion GT2 oder GT3 sind aufgrund der geringen Patientenzahl (sieben Patienten) nicht aussagekräftig.

Tabelle 3: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (PedsQL)
<table>
<tr><th>Endpunkt
Zeitpunkt</th><th colspan="2">Fragestellung 1
Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6</th><th colspan="2">Fragestellung 2
Patienten mit HCV GT2 oder 3</th></tr>
<tr><th></th><th>N</th><th>Veränderung MW (SD)</th><th>N</th><th>Veränderung MW (SD)</th></tr>
<tr><td colspan="5">Gesamtscore</td></tr>
<tr><td colspan="5">Overall</td></tr>
<tr><td>Veränderung bis EOT</td><td>37</td><td>1,87 (8,046)</td><td>7</td><td>4,50 (5,868)</td></tr>
<tr><td>Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12</td><td>37</td><td>–0,32 (8,922)</td><td>7</td><td>0,78 (7,364)</td></tr>
</table>
</td><td>
Die folgenden Anmerkungen zu den Endpunkten werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir plus Ribavirin.
</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Körperliche Gesundheit					
Overall					
Veränderung bis EOT	37	1,10 (9,206)	7	6,70 (7,953)	
Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12	37	–1,10 (9,352)	7	1,34 (9,859)	
Psychosoziale Gesundheit					
Overall					
Veränderung bis EOT	37	2,27 (9,787)	7	3,33 (5,853)	
Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12	37	0,09 (11,620)	7	0,48 (7,620)	
Emotionale Funktionsfähigkeit					
Overall					
Veränderung bis EOT	37	0,64 (12,443)	7	10,00 (14,142)	
Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12	37	–0,54 (14,423)	7	0,00 (13,844)	
Soziale Funktionsfähigkeit					
Overall					
Veränderung bis EOT	37	0,81 (11,457)	7	5,00 (7,638)	
Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12	37	–1,62 (15,593)	7	2,14 (9,063)	
Schulische Funktionsfähigkeit					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Overall				
Veränderung bis EOT	37	5,27 (14,622)	7	–5,00 (16,330)
Veränderung bis Nach-behandlungswoche 12	37	2,43 (14,607)	7	–0,71 (9,322)
HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; EOT: Behandlungsende				

Die Gesamtrate UE lag bei Patienten mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion bei 87,2 %, bei Patienten mit GT2 oder GT3 bei 100,0 %. Bei neun Patienten (22,5 %) mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion und bei keinem Patienten mit GT2 oder GT3 trat ein DAA-bezogenes UE auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab und kein Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die UE von speziellem Interesse, hepatische Dekompensation / Leberversagen sowie HCC traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf. Lediglich einer der Patienten mit chronischer GT1, GT4, GT5 oder GT6 HCV-Infektion hatte ein UE vom Grad 3. Es handelte sich dabei um eine Depression, wobei der betroffene Patient bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte von Depression bzw. bipolaren Störung aufwies.

Tabelle 4: Ergebnisse für Mortalität, Morbidität und UE

Endpunkt	**Fragestellung 1 Patienten mit HCV GT1, 4, 5 oder 6**		**Fragestellung 2 Patienten mit HCV GT2 oder 3**	
	N	**n (%)**	**N**	**n (%)**

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td colspan="5">Mortalität</td></tr>
<tr><td>Todesfälle</td><td>40</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">Morbidität</td></tr>
<tr><td>SVR12</td><td>40</td><td>40 (100 %)</td><td>7</td><td>7 (100 %)</td></tr>
<tr><td colspan="5">UE</td></tr>
<tr><td>Gesamtrate UE</td><td>40</td><td>34 (85 %)</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Therapieabbrüche aufgrund UE</td><td>40</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>UE vom Grad</td><td>40</td><td>1 (2,5 %)</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>SUE</td><td>40</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>UE von speziellem Interesse</td><td colspan="4"></td></tr>
<tr><td>hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen</td><td>40</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>HCC</td><td>40</td><td>0</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td colspan="5">HCV: Hepatitis-C-Virus; GT: Genotyp; SVR: Sustained Virological Response; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende UE</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>Dossier pU
Modul 4A
S. 165–166</td><td><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u>
Übereinstimmend mit dem pU konstatiert die AkdÄ, dass für jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion die Auswahl an zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der Erkrankung bisher sehr begrenzt war. Mit LDV/SOF ± RBV und SOF + RBV stehen zwei IFN-freie</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieoptionen zur Verfügung, beide erfordern aber die Gabe von RBV (3;9). Die Einnahme von RBV muss verteilt auf mehrere Gaben zu zwei Tageszeitpunkten erfolgen. Insbesondere ist aber zu berücksichtigen, dass unter einer Behandlung mit RBV häufig unerwünschte Nebenwirkungen auftreten (vor allem eine Anämie) (10). Weiterhin werden in einigen Patientengruppen unzureichende Heilungsraten erreicht (bspw. bei HCV-GT3-Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose). In einigen Patientengruppen ist zudem je nach Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus mit den bislang zugelassenen Therapieoptionen eine Therapiedauern von 12–24 Wochen erforderlich (11;12). Es fehlen für die Behandlung von jugendlichen Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion Therapieoptionen, welche die Heilungsraten in einem klinisch relevanten Maße erhöhen, die notwendige Therapiedauer verkürzen und das Nebenwirkungsspektrum minimieren. GLE/PIB bietet für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren eine solche Therapieoption, einsetzbar bei allen HCV-Genotypen. Folgende Vorteile sind dabei klinisch relevant: • keine Notwendigkeit der Gabe von RBV • zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption (bspw. Patienten mit HCV-GT2-Infektion sowie therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose). • hohe Heilungsraten von 100 % (SVR12) bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) über alle untersuchten Genotypen	Für die Nutzenbewertung von Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden lediglich Daten der einarmigen, nicht-vergleichenden Studie DORA vorgelegt. Die Daten sind aufgrund des fehlenden Vergleiches nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ledipasvir/Sofosbuvir (Genotyp 1, 4, 5 oder 6) bzw. Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (Genotyp 2 oder 3) geeignet. Von einer Bewertung einzelner Endpunkte wird daher im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens abgesehen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-bewertung 2.3., S. 8	• pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von acht Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive ohne Zirrhose) • hohe Resistenzbarriere (keine Notwendigkeit zur Resistenztestung) • Einnahme einmal täglich Die AkdÄ sieht übereinstimmend mit dem IQWiG, wenn man die Kriterien der Evidenz und der Arzneimittelnutzenverordnung zugrunde legt, dass sich anhand der vorgelegten einarmigen Studie DORA für beide Fragestellungen (1 und 2) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von GLE/PIB gegenüber der ZVT bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer chronischen HCV-Infektion ableiten lässt. Für das IQWiG ist die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur ZVT möglich (13). In der vorliegenden Situation liegen die Ergebnisse der Kohorte 1 der Studie DORA für Nutzen- und Schadenendpunkte für das IQWiG jedoch in derselben Größenordnung wie diejenigen der ZVT LDV/SOF und SOF + RBV in den entsprechenden einarmigen Studien. Indirekte Vergleiche, aus denen sich ein Zusatznutzen für GLE/PIB ergeben könnte, wurden vom pU nicht vorgelegt. Insgesamt legt der pU damit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur ZVT vor. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass mit GLE/PIB erstmals eine Wirkstoffkombination zur Verfügung steht, mit der jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit den Genotypen 1–6	Darüber hinaus liegen die beobachteten Ansprechraten in derselben Größenordnung wie bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden. Evidenz für die Beurteilung eines Zusatznutzens in ggf. von Ribavirin-Freiheit profitierenden Patientengruppen liegt nicht vor, so dass sich daraus kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ergibt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(ohne/ mit Zirrhose) ohne die zusätzliche Gabe von RBV und die damit verbundene schwere Nebenwirkung Anämie sowie Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschl. Dialysepatienten) bei gleichzeitigem Erreichen der SVR12 bei 100 % der Patienten behandelt werden können. Dies stellt nach Auffassung der AkdÄ einen Zusatznutzen für GLE/PIB im Vergleich zur ZVT dar.	
	Fazit Die AkdÄ sieht für die Wirkstoffkombination GLE/PIB übereinstimmend mit dem IQWiG nach den Kriterien der Arzneimittelnutzenverordnung für die Fragestellungen 1 und 2 keinen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT. Die erstmals mögliche RBV-freie Therapie für jugendliche Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren (Genotypen 1–6, ohne/mit Zirrhose), die auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (einschl. Dialysepatienten) einschließt, ist aus ärztlicher und aus Patientensicht jedoch als Zusatznutzen zu bewerten.	Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Hepatitis C: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Berlin, 25. Juli 2016.

2. Robert Koch-Institut (RKI): Hepatitis-C-Meldedaten nach IfSG, 2016–2018: Auswirkungen der Änderungen von Falldefinition und Meldepflicht. Epidemiol Bull, 2019; 30: 275-288.

3. Gilead Sciences GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sofosbuvir (Sovaldi®): Modul 3 A: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren (Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Stand: 11. Oktober 2017.

4. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A et al.: Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the hepatology committee of european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66: 505-515.

5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir (chronische Hepatitis C), Nr. 448, A16-48, Version 1.0, Stand: 13. Oktober 2016: https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Sofosbuvir-Velpatasvir/Sofosbuvir-Velpatasvir-EB.pdf (letzter Zugriff:26. Juli 2019). Berlin, Stand: 7. November 2016.

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Elbasvir/Grazoprevir (chronische Hepatitis C), Nr. 492, A16-75, Version 1.0, Stand: 10. März 2017: https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Elbasvir-Grazoprevir/Elbasvir-Grazoprevir-EB.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Berlin, Stand: 5. April 2017.

7. Bang CS, Song IH: Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2017; 17: 46.

8. AbbVie Ltd: Fachinformation "Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten". Stand: März 2019.

9. Gilead Sciences GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®): Modul 3 A: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren (Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2052/2017-08-15_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Stand: 15. August 2017.

10. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T 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]. Z Gastroenterol 2018; 56: 756-838.

11. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Sovaldi® 400 mg Filmtabletten". Stand: November 2018.

12. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Harvoni® 90 mg/400 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2019.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Allgemeine Methoden - Version 5.0: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf (letzter Zugriff: 26. Juli 2019). Köln, 10. Juli 2017.

5.3 Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	19.07.2019
Stellungnahme zu	Maviret® Glecaprevir/Pibrentasvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)
Stellungnahme von	dagnä Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de *www.dagnae.de*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) ist für Erwachsene sowie für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion zugelassen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht in seiner Dossierbewertung vom 11.07.2019 einen Zusatznutzen von Glecaprevir/Pibrentasvir bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion Genotyp 1, 4, 5 oder 6 als nicht belegt an (zweckmäßige Vergleichstherapie: LDV/SOF). Bezüglich Genotyps 2 oder 3 bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion kommt das IQWiG ebenfalls zum Urteil eines nicht belegten Zusatznutzens (zweckmäßige Vergleichstherapie: SOF + RBV). Das IQWiG kommt zum Schluss, dass der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt habe.	Insgesamt kann weder für Patienten mit Infektion von Genotyp 1, 4, 5 oder 6 noch für Patienten mit Infektion von Genotyp 2 oder 3 ein Zusatznutzen festgestellt werden.
Bewertung der dagnä: Die Vergangenheit zeigt, dass Beschlüsse zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bei Infektionskrankheiten – sofern ein Zusatznutzen als nicht belegt festgestellt wird – häufig auf formale Gründe zurückzuführen sind: fehlende, nicht ausreichende oder nach Ansicht des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) ungeeignete Daten. Diese Problematik ergibt sich auch bei der Bewertung des Zusatznutzens von von Glecaprevir/Pibrentasvir: Der pU schätzt die GKV-Zielpopulation bei Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren mit	Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine offene, einarmige Studie zur Untersuchung von Glecaprevir/Pibrentasvir mit

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chronischer HCV-Infektion auf eine Anzahl von 422 (Spanne 349 bis 487) für Genotyp 1, 4, 5 oder 6 bzw. eine Anzahl von 117 (Spanne 97 bis 136) für Genotyp 2 oder 3. Die geringe Zahl der betroffenen Jugendlichen unterstreicht die Schwierigkeit, Studien mit einer ausreichenden Zahl von Patienten vor allem für die selteneren Genotypen 3, 4, 5 und 6 durchzuführen. Hinzu kommt, dass durch die generell gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der zugelassen „interferonfreien“ Therapie der chronischen Hepatitis C mit direkt antiviral wirksamen Substanzen (DAA) ein Zusatznutzen kaum zu belegen ist.	vorbehandelten und therapienaiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 18 Jahren. Die einarmige Studie ist aufgrund des Fehlens des Vergleiches nicht für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet; dies wäre allenfalls bei sehr großen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.
Die Kombination von Glecaprevir/Pibrentasvir hat seine Wirksamkeit bereits bei Erwachsenen gezeigt, die mit den genannten HCV-Genotypen infiziert waren. Aus Sicht der dagnä lassen sich diese Daten zur Wirksamkeit auf die Gruppe der Jugendlichen übertragen. Ein besonderer Aspekt stellt die Sicherheit eines Medikamentes für die Gruppe der Jugendlichen (und Kinder) dar. Hier gab es kein Signal eines möglichen Schadens durch Glecaprevir/Pibrentasvir. Die dagnä begrüßt ausdrücklich jede neue zugelassene und sinnvolle Möglichkeit einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C für Jugendliche (und Kinder). Neben wirtschaftlichen Aspekten bedeutet die Therapiemöglichkeit mit Glecaprevir/Pibrentasvir eine weitere Alternative im Sinne einer individualisierten Behandlung dieser Patientenpopulation, die von einer chronischen Hepatitis C-Infektion betroffen ist.	Die Ergebnisse der Studie DORA liegen in derselben Größenordnung wie diejenigen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem Bewertungsbericht der EMA ist zu entnehmen, dass bei der Zulassung für jugendliche Patienten die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen angesehen werden. Die Zulassung beruht somit auch auf einer Extrapolation der Daten zu erwachsenen Patienten. Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurde gegenüber Ledipasvir/Sofosbuvir kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

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

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.08.2019
Stellungnahme zu	Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG aufgrund der Erweiterung des Anwendungsgebiets veröffentlicht. Glecaprevir/Pibrentasvir im neuen Anwendungsgebiet wird bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für Patienten mit Genotyp 1, 4, 5 oder 6 Ledipasvir/Sofosbuvir und für Patienten mit Genotyp 2 oder 3 Sofosbuvir plus Ribavirin festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung der pädiatrischen Indikatinserweiterung für Glecaprevir/Pibrentasvir den Zusatznutzen als nicht belegt an und begründet dies mit der fehlenden Eignung der vorgelegten Daten. Der Hersteller hatte eine einarmige Studie vorgelegt und insgesamt keinen Zusatznutzen beansprucht.	
Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimitteln sind in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen	Der Gesetzgeber hat in der AM-NutzenV § 5 Absatz 5a dem G-BA eingeräumt zu prüfen, ob bei der Bewertung von Arzneimitteln mit einer Genehmigung für die pädiatrische Verwendung im Sinne des Artikels 2

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG geht im Rahmen der Nutzenbewertung nach AMNOG regelhaft von der eigenen Anforderung aus, dass die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis einarmiger Studien nur im Falle von dramatischen Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sei. Da solche vorausgesetzten dramatischen Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung der Effekte im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie (LDV/SOF bzw. SOF+RBV aufgrund der bereits hohen Ansprechraten sowie der Interferon (IFN)-Freiheit nicht zu erwarten sind, hat der Hersteller auf die Darstellung nicht adjustierter indirekter Vergleiche verzichtet und insgesamt keinen Zusatznutzen beansprucht. Daraus wird deutlich, dass in der Nutzenbewertung unverändert die gleichen Bewertungsmaßstäbe für Kinderarzneimittel bzw. für pädiatrische Anwendungsgebiete gelten wie für die Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen. Das Verfahren der Nutzenbewertung steht damit jedoch unverändert im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers im AMVSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimitteln in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der bisherigen Bewertung des IQWiG keinerlei Beachtung.	Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.11.2006, S. 1), die zuletzt durch die Verordnung (EG) Nr. 1902/2006 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 20) geändert worden ist, für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung aufgrund der Übertragung von Evidenz ausgesprochen wurde, ein Zusatznutzen anerkannt werden kann. Die Feststellungen der EMA bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer, wobei die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes durch die zugrundeliegende virale Ursache berücksichtigt wird. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ist hier identisch, womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Im Beschluss zu Glecaprevir/Pibrentasvir (Beschluss vom 1. Februar 2018) für erwachsene Patienten mit Genotyp 2 oder 3 wurde gegenüber Sofosbuvir plus Ribavirin kein Zusatznutzen festgestellt, da keine bewertbaren Daten vorlagen. Die Anerkennung eines Zusatznutzens für jugendliche Patienten auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich..

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Glecaprevir/Pibrentasvir

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 14.24 Uhr bis 14.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. König
Frau Schmidt
Herr Dr. Wolff

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Kumpf

Beginn der Anhörung: 14:24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie zu unserem nächsten Tagesordnungspunkt ganz herzlich begrüßen, zur letzten der heutigen Anhörungen, und zwar zu Glecaprevir und Pibrentasvir für chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen zwölf und weniger als 18 Jahren. Schriftliche Stellungnahmen zu dieser Anhörung haben der pU AbbVie Deutschland und die AkdÄ eingereicht, also die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, zudem die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und der vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich habe zunächst für das Protokoll anhand der Liste der angemeldeten Teilnehmer die Anwesenheit festzustellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. König, Frau Schmidt und Herr Dr. Wolff hier, für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Kumpf, die ja heute schon den ganzen Tag anwesend sind.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, sage ich, was mich besonders interessiert: Laut Dossier wird kein Zusatznutzen beansprucht; aber Sie verweisen im Dossier wie auch in der Stellungnahme auf die Vorteile einer kürzeren Behandlungsdauer sowie einer Ribavirin-freien Therapie. Als wie relevant sind diese Aspekte für die Patienten einzuschätzen, und auf welchen Daten – das ist wichtig – beruhen diese Aussagen, da trotz vorhandener zugelassener antiretroviraler Therapien in dieser Altersklasse keine vergleichenden Studien durchgeführt werden? Aber Sie haben jetzt Gelegenheit, erst einmal dazu Stellung zu nehmen und vorzutragen. – Wer macht das? – Frau Schmidt.

Frau Schmidt (AbbVie): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich anfange, möchte ich ganz kurz meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sitzt Frau Dr. König; sie ist in der Abteilung Medizin für die Therapiegebiete Virologie, Neurologie und Specialty zuständig. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Wolff; er arbeitet bei uns in der Abteilung Marktzugang. Mein Name ist Ulrike Schmidt; ich leite bei AbbVie das Team für die Dossiererstellung zu unseren virologischen und onkologischen Arzneimitteln.

Wir freuen uns, heute hier zu sein, um zu Maviret Stellung zu nehmen. Maviret ist das erste pangenotypische Arzneimittel, das nun auch eine Zulassung für Jugendliche, das heißt für Patienten im Alter von zwölf bis 17 Jahren, erhalten hat. Nach unserer Auffassung beträgt diese Subpopulation der jugendlichen Patienten in Deutschland circa 540, von denen jährlich zwischen 20 und 50 Patienten behandelt werden. Wie Sie eingangs schon gesagt haben, wird der medizinische Nutzen durch die Zulassungsbehörde bestätigt.

Wir haben im Dossier entsprechend keinen Zusatznutzen beansprucht, sehen aber trotzdem, dass im Bereich der Hepatitis C für Jugendliche bis zur Markteinführung von Maviret aus verschiedenen Gründen noch ein medizinischer Bedarf bestand. So haben unter anderem die bisher verfügbaren Arzneimittel nicht immer Heilungsraten von 100 Prozent erreicht. Mit Maviret – das konnten wir in unserer Zulassungsstudie DORA zeigen – wurden alle Patienten entsprechend geheilt. Darüber hinaus ist die Lebensqualität unter der Behandlung gleich geblieben, und zudem hat sich ein gutes Verträglichkeitsprofil gezeigt. Es sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten, und es haben auch keine Nebenwirkungen

zum Therapieabbruch geführt. Dennoch besteht weiterhin – das hatten Sie, Herr Zahn, eingangs auch schon gesagt – ein medizinischer Bedarf bezüglich der Ribavirin-Unverträglichkeit. Wir sehen auch hier, dass Maviret das erste Arzneimittel ist, das ohne Ribavirin eingesetzt werden kann. Ich will nachher kurz zu meiner Kollegin Frau König übergeben, damit sie auf Ihre eingangs gestellte Frage eingeht.

Nichtsdestotrotz spielt auch die Therapiedauer eine Rolle. Gerade bei Jugendlichen ist natürlich relevant, dass sie relativ schnell behandelt werden. Maviret hat bei der Mehrheit der jugendlichen Patienten eine Zulassung für eine Behandlungsdauer von acht Wochen. Wir haben kürzlich eine Zulassungserweiterung erhalten, sodass nun auch therapienaive Patienten, die aber eine kompensierte Zirrhose haben, mit dem Genotyp 1 oder 2 sowie 4 bis 6 ebenfalls innerhalb von acht Wochen behandelt werden können. Wir sehen hier also, dass die Mehrheit der jugendlichen Patienten mit der Maviret-Behandlung innerhalb von acht Wochen therapiert werden kann.

Zusätzlich gibt es auch immer noch Patienten, für die momentan gar keine direkt antiviralen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Das sind solche Patienten, die eine schwere Niereninsuffizienz oder eine Dialysepflicht haben.

In der Zusammenschau ist Maviret das erste pangenotypische und wirtschaftliche direkte antivirale Arzneimittel, das bei Jugendlichen zur Verfügung steht und nunmehr den größten Teil des bestehenden therapeutischen Bedarfs abdecken kann. – Wenn es mir erlaubt ist, gebe ich noch an meine Kollegin Frau König weiter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. – Frau König, bitte.

Frau Dr. König (AbbVie): Ich komme auf Ihre Eingangsfrage bezüglich der Ribavirinfreiheit zurück: Es ist wohl grundsätzlich bekannt, dass Ribavirin starke Nebenwirkungen auslöst, zum Beispiel Anämie. Dadurch, dass unser Produkt komplett Ribavirin-frei ist, gibt es diese Nebenwirkungen natürlich nicht. Es ist korrekt, dass es keine vergleichenden Studien mit Maviret- und Ribavirin-haltigen Medikamenten gibt; nichtsdestotrotz sind wir der Meinung, dass durch die Ribavirinfreiheit und die geringeren Nebenwirkungen ein Nutzen des Patienten gegeben ist.

Bezüglich der kürzeren Therapiedauer ist zum Beispiel kürzlich eine Patientenpräferenzstudie veröffentlicht worden, die erfragt hat, was die Patienten bevorzugen würden, eine zwölfwöchige Therapie oder eine achtwöchige Therapie. Dort ist klar herausgekommen, dass die Patienten bei ansonsten gleichen Voraussetzungen der Medikamente eine achtwöchige Therapie immer bevorzugen würden. – So viel von meiner Seite.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Fragen? – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ja, schade; Kliniker sind nicht da. Dann stelle ich einige Fragen hinsichtlich der Einschlusskriterien an den pharmazeutischen Unternehmer. Gemäß diesen Kriterien war es möglich, in der Studie auch Patienten mit Genotyp 5 und 6 zu untersuchen. Habe ich es richtig gesehen und gelesen, dass diese Patienten nicht behandelt worden waren? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist: Jugendliche Patienten mit Zirrhose waren auch nicht in der Studie? Meines Erachtens erklärt sich dies sicherlich daraus, dass diese Patienten nicht in großer Masse auftreten.

Direkt daran schließt sich schon die nächste Frage an. Sie sagen, der therapeutische Nutzen bei Patienten bzw. auch die Dauer der Medikation, die auf acht Wochen reduziert ist, gilt für Patienten mit kompensierter Zirrhose. Sicherlich wird sich im Anwendungsgebiet bei den Jugendlichen auch nicht so viel tun. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. König, bitte schön.

Frau Dr. König (AbbVie): Grundsätzlich war es möglich, Patienten mit Genotyp 5 und 6 in die Studie einzuschließen. Dies ist nicht passiert, weil sie einfach nicht vorhanden waren. Ich glaube, das spiegelt auch die Prävalenz dieser Genotypen in Deutschland wider. Nichtsdestotrotz gibt es Studien bei Erwachsenen, explizit für Patienten mit Genotyp 5 und 6, wobei wir eine sehr gute Verträglichkeit und Wirksamkeit sehen; aber in dieser Studie bei den Jugendlichen gab es diese Patienten einfach nicht.

Das Gleiche gilt für Patienten mit Zirrhose. Es war grundsätzlich möglich, diese Patienten einzuschließen. Auch diese Patienten gab es nicht, sodass sie nicht eingeschlossen werden konnten. Das liegt wohl zum einen daran, dass die Zirrhose eine Weile braucht, bis sie sich entwickelt, und zum anderen daran, dass dies im jugendlichen Alter noch nicht geschehen ist, sodass einfach noch keine Patienten mit Zirrhose vorhanden waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann war es das eigentlich schon. – Wollen Sie noch irgendwie etwas abschließend sagen, Frau Schmidt? Ich meine, es war eine kurze Anhörung.

Frau Schmidt (AbbVie): Ich glaube, das ist nicht nötig. Wir haben unsere Punkte ja schon im Eingangsstatement adressiert. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann bedanke ich mich bei allen. Wir schließen damit diese Anhörung. – Ich bedanke mich vor allem bei Ihnen für Ihre Fragen.

Sie können sicher sein, dass alles, was hier sowohl schriftlich als auch mündlich geäußert wird, in die weiteren Beratungen einfließt. Das sind sehr wichtige Punkte für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Vielen Dank noch einmal. – Die Sitzung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 14:33 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-087 Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet)

Stand: Juni 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Glecaprevir/Pibrentasvir
[Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Beschluss vom 15.02.2018: Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) • Beschluss vom 05.04.2018: Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Glecaprevir/ Pibrentasvir J05AP57 Maviret®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Maviret wird bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion angewendet.
Ribavirin J05AB04 Copegus®	Copegus wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von chronischer Hepatitis C (CHC) angewendet. *Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:* Copegus wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Hepatitis C. Bei Kindern und Jugendlichen (6 – 18 Jahre) liegen nur begrenzte Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in Kombination mit Peginterferon alfa-2a vor. Hinsichtlich der Anwendung von Copegus bei Kindern ist eine Nutzen-Risiko-Bewertung in jedem Einzelfall erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
Ribavirin J05AB04 Rebetol®	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). *Kinder und Jugendliche (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche):* Rebetol kann in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofosbuvir
J05AX15
Sovaldi®

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

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

Patientengruppe*	Behandlung und Dauer
Patienten mit CHC vom Genotyp 2	Sovaldi + Ribavirin[a] für 12 Wochen[b]
Patienten mit CHC vom Genotyp 3	Sovaldi + Ribavirin[a] für 24 Wochen

* Einschließlich Patienten mit Koinfektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV).

Ledipasvir/ Sofosbuvir
J05AX65
Harvoni®

Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tabelle 1: Empfohlene Dauer der Behandlung mit Harvoni und empfohlene kombinierte Anwendung mit Ribavirin bei bestimmten Subgruppen

Patientengruppe (einschließlich Patienten mit HIV-Koinfektion)	**Behandlung und Dauer**
Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6	
Patienten ohne Zirrhose	Harvoni für 12 Wochen. – Harvoni kann für 8 Wochen bei therapienaiven Patienten mit einer Infektion vom Genotyp 1 in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1, ION-3-Studie).
Patienten mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin[A] für 12 Wochen oder Harvoni (ohne Ribavirin) für 24 Wochen. – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen bei Patienten mit einem geringen Risiko einer klinischen Krankheitsprogression, die nachfolgend Optionen für eine Wiederbehandlung haben, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Patienten nach Lebertransplantation ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Harvoni + Ribavirin[A] für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 12 Wochen (bei Patienten ohne Zirrhose) oder 24 Wochen (bei Patienten mit Zirrhose) bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Patienten mit dekompensierter Zirrhose unabhängig vom Transplantationsstatus	Harvoni + Ribavirin[B] für 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). – Harvoni (ohne Ribavirin) kann für 24 Wochen bei Patienten in Betracht gezogen werden, für die Ribavirin nicht in Frage kommt oder bei denen eine Ribavirin-Unverträglichkeit besteht.
Erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit CHC vom Genotyp 3	
Patienten mit kompensierter Zirrhose und/oder Versagen einer vorherigen Behandlung	Harvoni + Ribavirin[A] für 24 Wochen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[A] Erwachsene: Gewichtsabhängig Ribavirin (< 75 kg = 1.000 mg und ≥ 75 kg = 1.200 mg), oral anzuwenden in zwei aufgeteilten Dosen jeweils zusammen mit einer Mahlzeit. Jugendliche: Dosisempfehlungen zu Ribavirin siehe Tabelle 3 unten.

[B] Dosisempfehlungen zu Ribavirin für Patienten mit dekompensierter Zirrhose siehe Tabelle 2 unten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interferon alfa-2b L03AB05 Intron-A®	Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1). Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche: IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind. *Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen* • *Genotyp 1:* Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. • *Genotyp 2/3:* Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.
Peginterferon alfa-2b L03AB10 PegIntron®	Kinder und Jugendliche (Duale Therapie): PegIntron ist in Kombination mit Ribavirin bestimmt zur Behandlung von Kindern ab dem Alter von 3 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine 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 induzierte, die bei einigen Patienten irreversibel sein kann. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Fachinformation zu Ribavirin (Hartkapseln oder Lösung zum Einnehmen) ist zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll. *Kinder und Jugendliche (nur duale Therapie) – Dauer der Behandlung:* • *Genotyp 1:* Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Eine Extrapolation aus den klinischen Daten zur Kombinationstherapie mit Standard-Interferon bei pädiatrischen Patienten (negativer prädiktiver Wert: 96 % für Interferon alfa-2b/Ribavirin) zeigt, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit nach 12-wöchiger Therapie ausbleibendem virologischen Ansprechen ein virologisches Langzeitansprechen Langzeitansprechen erzielen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist. • *Genotyp 2 oder 3:* Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 24 Wochen. • *Genotyp 4:* In der klinischen Studie mit PegIntron/Ribavirin wurden nur 5 Kinder bzw. Jugendliche mit HCV-Genotyp 4 behandelt. Die empfohlene Behandlungsdauer im Rahmen einer dualen Therapie beträgt 1 Jahr. Es wird empfohlen, die Behandlung bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten, die PegIntron/Ribavirin erhalten, abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um < 2 log10 gegenüber dem

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCVRNA nachweisbar ist.
Peginterferon alfa-2a L03AB11 Pegasys®	Pädiatrische Patienten ab 5 Jahren: Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, 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). *Dauer der Behandlung* Bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C ist die Dauer der Behandlung mit Pegasys in Kombination mit Ribavirin vom viralen Genotyp abhängig. Patienten, die mit den viralen Genotypen 2 oder 3 infiziert sind, sollen eine Behandlung über 24 Wochen erhalten und Patienten, die mit einem anderen Genotyp infiziert sind, sollen eine Behandlung über 48 Wochen erhalten.

Quellen: Fachinformationen, Stand 05/2018

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-087 (Glecaprevir/Pibrentasvir)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	11. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche....4
3 Ergebnisse....5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 5
3.2 Cochrane Reviews 6
3.3 Systematische Reviews....7
3.4 Leitlinien....10
3.6 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren....24
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 25
Referenzen 27

Abkürzungsverzeichnis

ALT	alanine aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHC	chronic hepatitis C
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HCV	hepatitis C virus
HR	Hazard Ratio
IFN	interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
QoL	quality of life
RNA	Ribonucleic acid
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SVR	sustained viral response
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Chronische Hepatitis C* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.05.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 902 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [3].

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) vom 15. Februar 2018

Siehe auch IQWiG, 2017 [7].

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juli 2017):

Harvoni wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).[1]

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

[1] Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 19. Juli 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 1, 4, 5 oder 6

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

b) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und kompensierter Zirrhose im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotyp 3

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [4].

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) vom 5. April 2018

Siehe auch IQWiG, 2018 [8].

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. September 2017):

Sovaldi wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).[1]

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation.

[1] Dieser Beschluss bezieht sich ausschließlich auf die am 14. September 2017 zugelassene Patientengruppe der jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C im Alter von 12 bis < 18 Jahren, Genotypen 2 oder 3

- Ribavirin plus Peginterferon alfa
- Die Angaben der Fachinformationen der Kombinationspartner der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Zur Fragestellungen konnten keine Cochran Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Hartwell D et al., 2014 [5].

The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation

Fragestellung

To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in combination with RBV, within the licensed indications, for the treatment of chronic HCV in children and young people aged 3–17 years.

Methodik

Population:

- Children and young people aged 3–17 years with compensated chronic HCV of any severity, including those with HIV co-infection and those who were treatment naive or had been previously treated

Intervention:

- peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b in combination with RBV

Komparator:

- Best supportive care (e.g. symptomatic treatment, monitoring, treatment without any form of interferon therapy).
- The interventions compared with each other within their licensed indications, i.e. peginterferon alfa-2a and RBV versus peginterferon alfa-2b and RBV.

Endpunkt:

- Studies had to report SVR (defined as undetectable HCV RNA at least 6 months after treatment cessation).
- Studies could also include one or more of the following:
  - virological response to treatment (e.g. during treatment, end of treatment)
  - biochemical response (e.g. ALT)
  - liver inflammation and fibrosis
  - mortality
  - adverse effects of treatment, including effects on growth
  - HRQoL.

Recherche/Suchzeitraum:

- from database inception to November 2012

Qualitätsbewertung der Studien:

- according to criteria based on those used by the CRD (Centre for Reviews and Dissemination - University of York)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 7 studies reported in 15 publications

[1)] Schwarz et al., 2011 Peginterferon alfa-2a
[2)] Sokal et al., 2010 Peginterferon alfa-2a, treatment-naive children and adolescents
[3)] Al Ali et al., 2010 Peginterferon alfa-2b, treatment-naive patients
[4)] Pawlowska et al., 2010 Peginterferon alfa-2b
[5)] Wirth et al., 2010 Peginterferon alfa-2b, previously untreated chronic HCV
[6)] Ghaffar et al., 2009 Peginterferon alfa-2b
[7)] Jara et al., 2008 Peginterferon alfa-2b

Charakteristika der Population:

- In three studies, children who were treatment naïve (see above).

Qualität der Studien:

- Six of the included studies were single-arm, uncontrolled cohort studies and one was a RCT for which only data for a single arm met the inclusion criteria.
- No studies were identified that compared peginterferon alfa and RBV with BSC, nor peginterferon alfa-2a with peginterferon alfa-2b.
- On the whole, the cohort studies were relatively small and of generally poor quality.

Studienergebnisse:

Sustained virological response rates

- ranged from 53% to 66% in children treated with peginterferon alfa-2a
- ranged from 29% to 75% in those treated with peginterferon alfa-2b
  - o two peginterferon alfa-2b studies at the extremes of this range had very small participant numbers (n = 7, n = 12) which may raise a question over the reliability of the data
  - o If these two studies are excluded, the SVR for peginterferon alfa-2b ranged from 49% to 65%.
- In five studies (two peginterferon alfa-2a and three peginterferon alfa-2b), children with genotype 2 or 3 appeared to have higher SVR rates than those with genotype 1, and three studies (two peginterferon alfa-2a and one peginterferon alfa-2b) found that children with low viral load at baseline achieved higher SVR rates than those with high viral load.
- In two peginterferon alfa-2b studies, children who were treatment naive were more likely to achieve an SVR than those who had been previously treated.
- It should be noted that numbers of children in some of these subgroups were very small and none of the studies was statistically powered for subgroup analysis; therefore, results should be interpreted with caution.

Rates of non-response

- variable, ranging from 12% to 25% (two peginterferon alfa-2a studies) and 17% to 51% (three peginterferon alfa-2b studies)

relapse rate

- 17% reported by one peginterferon alfa-2a study and a range of 3–17% across four peginterferon alfa-2b studies

Adverse events

- not consistently reported across all the studies but generally appeared typical of those associated with peginterferon and RBV, and included flu-like symptoms, headache, gastrointestinal symptoms and anaemia
- incidence of dose discontinuation due to adverse events was relatively low and ranged from 3% to 7% (two peginterferon alfa-2a studies) and 1% to 10% (two peginterferon alfa-2b studies)
- rate of dose modifications was variable and inconsistently reported, usually anaemia and neutropenia

QoL and growth

- very limited data
  - In one peginterferon alfa-2a study, most children showed no clinical changes in any of the measures of QoL.
  - The impact on growth was often presented only in a brief narrative so no firm conclusions can be drawn.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Treatment of children and young people with peginterferon (alfa-2a or -2b) and RBV may be an effective treatment. Results from the independent Markov model suggest that peginterferon (alfa-2a or -2b) in combination with RBV is more effective and has lower lifetime costs than BSC. However, the available evidence is of poor quality.

Kommentare zum Review: It was not considered appropriate to combine the studies in a meta-analysis primarily because of study design and poor study quality., aus öffentlichen Mitteln finanziert (NHS)

3.4 Leitlinien

Indolfi G et al., 2018 [6].

Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper

Leitlinienziel

This position paper was developed to assist pediatricians and patients in the clinical decision-making of treating children with chronic HCV infection. Furthermore, it could assist policy makers in optimizing the development of new drugs for HCV-infected children.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: europaweites Gremium mit Fachleuten aus Pädiatrie und Gastoenterologie (Patient*innenbeteiligung unklar), Art der Abfrage der Interessenerklärungen unklar, Ergebnisse dargestellt, Formulierung der klinischen Fragestellungen unklar, systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Literatur, formales Konsensusverfahren (NGP) angewendet, Begutachtungsverfahren nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- back to June 1, 2007 up to and through June 1, 2017

LoE

- High [A] Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
- Moderate [B] Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
- Low [C] Further research is extremely likely to effect confidence on the estimate of clinical effect

GoR

- Strong [1] Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
- Weak [2] Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost, or resource consumption

Sonstige methodische Hinweise

- Treffer ist als systematische Übersichtsarbeit deklariert, wegen seines Formates als Leitlinie extrahiert
- Verknüpfung zwischen Literatur und Empfehlung nur indirekt, GRADE-Tabellen liegen nicht vor.
- Indolfi G is investigator in a Gilead Sciences-sponsored clinical trial (ClinicalTrials.-gov identifier: NCT02175758). L.H. participated as subinvestigator in ABBVIE's sponsored

study on Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir (M14-748 EudraCT 2015-000111-41). The remaining authors report no conflicts of interest.

Patients Group 1: Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Adolescents

Empfehlung 1 (C1)

IFN-free regimens are the best options in HCV-infected adolescents (>12 years of age, weight >35 kg) independently of the stage of liver disease and of comorbidities.

Empfehlung 2 (C1)

PEG IFN and ribavirin are presently no more recommended for treatment of HCV-infected adolescents since 2017.

Empfehlung 3 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 1 or 4, are treated with the combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) with a single tablet administered once daily for 12 weeks.

Empfehlung 4 (C2)

The recommended duration of therapy for treatment-experienced children with HCV genotype 1 infection and with compensated cirrhosis is 24 weeks.

Empfehlung 5 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 2 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 12 weeks.

Empfehlung 6 (C1)

We recommend that children older than 12 years or who weigh >35 kg chronically infected with HCV genotype 3 are treated with sofosbuvir 400 mg once daily and weight-based ribavirin (15 mg/kg in 2 divided doses) for 24 weeks.

Patients Group 2: Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children Younger Than 12 Years

Empfehlung 1 (C1)

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

Empfehlung 2 (C1)

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

Pegylated Interferon and Ribavirin

Eleven studies reporting on combined treatment with PEG IFN and ribavirin were included.

[1] 35. Wirth S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41:1013–8.
[2] 36. Jara P, et al. Efficacy and safety of peginterferonalpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27:142–8.
[3] 37. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. J Hepatol 2010;52:827–31.
[4] 38. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. J Hepatol 2010;52:501–7.
[5] 44. Al Ali J, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. Ann Hepatol 2010;9:156–60.
[6] 45. El-Karaksy HM, et al. Effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms 1082 G/A and 592 C/A on response to therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection. Hum Immunol 2016;77:1248–53.
[7] 46. Indolfi G, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. Pediatr Infect Dis J 2016;35:1300–3.
[8] 47. Megahed A, et al. Pegylated interferon alpha/ ribavirin therapy enhances bone mineral density in children with chronic genotype 4 HCV infection. World J Pediatr 2017;13:346–52.
[9] 48. Pawlowska M, et al. Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and Ribavirin for chronic hepatitis C in children. Med Sci Monit 2010;16:Cr616–21.
[10] 49. Schwarz KB, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:450.e1–8.e1.
[11] 50. Shaker OG, et al. Single-nucleotide polymorphisms of IL-10 and IL-28B as predictors of the response of IFN therapy in HCV genotype 4-infected children. JPediatr GastroenterolNutr 2013;57:155–60.

Overall, the efficacy of this combination therapy was higher for children infected by HCV genotypes 2 and 3 (90%) than for those infected by genotypes 1 and 4 (48%). Relapse rate, independent from genotype and treatment duration, was 6%. Treatment discontinuation was reported in 17% of the children treated. Discontinuation due to severe adverse events occurred in 2%.

TABLE 2. Drugs approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration for treatment of children with chronic hepatitis C virus infection (date: August 2017)

Drug	Age, yr	Genotype	Dosage	Route of administration
Interferon α-2b	3–18	1–6	6×10^6 IU/m^2 3 times a week	Subcutaneous
Pegylated interferon α-2a	5–18	1–6	100 μg/m^2 per week	Subcutaneous
Pegylated interferon α-2b	3–18	1–6	1.5 μg/kg per week	Subcutaneous
Ribavirin	1–18	1–6	15 mg/kg per day in 2 divided doses	Oral
Sofosbuvir	12–17	2, 3	400 mg/day	Oral
Ledipasvir/sofosbuvir	12–17	1, 4–6	90/400 mg/day	Oral

Direct-acting Antiviral

Two trials published as full-length articles and 3 as abstracts were included.

[12] 51. Balistreri WF, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology 2017;66:371–8.
[13] 52. Wirth S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis c virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology 2017;66:1102–10.
[14] 53. Murray KF, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6-11 years old with chronic hepatitis C infection. J Hepatol 2017;66:S101.
[15] 54. Leung DH, et al. ZIRCON: pharmacokinetics, safety, and efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dasabuvir ribavirin in adolescents with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection. J Hepatol 2017;66:S300.
[16] 55. El-Sayed M, et al. A pilot study for safety and efficacy of 12 weeks sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin in Egyptian adolescents with chronic hepatitis C virus Infection. J Hepatol 2017;66:THU412.

The overall efficacy of the different DAAs combinations tested was high (98%). Relapse rate was low (0.7%) and no treatment discontinuation was reported.

TABLE 1. Direct-acting antivirals against hepatitis C virus approved by the European Medicines Agency and the Food and Drug Administration in adults (date: August 2017)

Drug name	Producing company
Daclatasvir	BMS
Elbasvir/grazoprevir	MSD
Glecaprevir/pibrentasvir	Abbvie
Ledipasvir/sofosbuvir	Gilead
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Abbvie
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir	Abbvie
Simeprevir	Janssen
Sofosbuvir	Gilead
Sofosbuvir/velpatasvir	Gilead
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Gilead

TABLE 3. Ongoing studies with direct-acting antivirals in children and adolescents with chronic hepatitis C virus infection (last update September 2017)

Combined regimens	Genotype	Identifier	Expected completion
Glecaprevir/pibrentasvir	1–6	NCT 03067129	May 2022
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin	1, 4	NCT 02486406	Sept 2019
Sfosbuvir + daclatasvir	4	NCT 03080415	June 2018
Ledipasvir/sofosbuvir*	1, 4	NCT 02868242	April 2019
Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin	1, 4, 5, 6	NCT 02249182	July 2018
Sofosbuvir + ribavirin	2, 3	NCT 02175758	April 2018
Sofosbuvir/velpatasvir	1–6	NCT 03022981	Dec 2019
Gratisovir + ribavirin	1–6	NCT 02985281	June 2018

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), and Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2017 [1].

HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C

Leitlinienziel

The goal of the guidance is to provide up-to-date recommendations to healthcare practitioners on the optimal screening, management, and treatment for persons with HCV infection in the United States, considering the best available evidence. The guidance is updated regularly as new data, information, and tools and treatments become available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: repräsentatives Gremium (Patient*innenbeteiligung unklar), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, Umgang mit Interessenkonflikten erklärt, klinische Fragestellungen unklar, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur wahrscheinlich, Ableitung der Empfehlungen ohne formalisiertes Verfahren, internes Fachgruppenreview, permanente Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2010 to the present

LoE

- I Evidence and/or general agreement that a given diagnostic evaluation, procedure, or treatment is beneficial, useful, and effective.
- II Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness and efficacy of a diagnostic evaluation, procedure, or treatment.
- IIa Weight of evidence and/or opinion is in favour of usefulness and efficacy.
- IIb Usefulness and efficacy are less well established by evidence and/or opinion.
- III Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure, or treatment is not useful and effective or if it in some cases may be harmful.

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

Recommendations for Monitoring and Medical Management of HCV-Infected Children
(wegen zugehöriger Fragestellungen hier keine Quellenangaben extrahiert)

Empfehlung 1 (I, C)

Routine liver biochemistries at initial diagnosis and at least annually thereafter are recommended to assess for disease progression.

Empfehlung 2 (I, C)

Appropriate vaccinations are recommended for HCV-infected children not immune to hepatitis B virus and/or hepatitis A virus to prevent these infections.

Empfehlung 3 (I, B)

Disease severity assessment via routine laboratory testing and physical examination, as well as use of evolving noninvasive modalities (ie, elastography, imaging, or serum fibrosis markers) is recommended for all children with chronic HCV.

Empfehlung 4 (I, B)

Children with cirrhosis should undergo hepatocellular carcinoma (HCC) surveillance and endoscopic surveillance for varices per standard recommendations.

Empfehlung 5 (II, C)

Hepatotoxic drugs should be used with caution in children with chronic HCV after assessment of potential risk versus benefit of treatment. Use of corticosteroids, cytotoxic chemotherapy, or therapeutic doses of acetaminophen are not contraindicated in children with chronic HCV.

Empfehlung 6 (II, C)

Solid organ transplantation and bone marrow transplantation are not contraindicated in children with chronic HCV.

Empfehlung 7 (I, C)

Anticipatory guidance about the potential risks of ethanol for progression of liver disease is recommended for children with HCV and their families. Abstinence from alcohol and interventions to facilitate cessation of alcohol consumption, when appropriate, are advised for all persons with HCV infection.

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

Empfehlung 1 (I, B)

If direct-acting antiviral (DAA) regimens are available for a child's age group, treatment is recommended for all HCV-infected children older than 3 years as they will benefit from antiviral therapy, independent of disease severity.

Empfehlung 2 (II, C)

Treatment of children aged 3 to 11 years with chronic hepatitis C should be deferred until interferon-free regimens are available.

Empfehlung 3 (I, C)

The presence of extrahepatic manifestations—such as cryoglobulinemia, rashes, and glomerulonephritis—as well as advanced fibrosis should lead to early antiviral therapy to minimize future morbidity and mortality.

Recommended regimens listed by evidence level and alphabetically for: Adolescents ≥12 Years Old or Weighing ≥35 kg, Without Cirrhosis or With Compensated Cirrhosis

Empfehlung 1 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 1 who are treatment-naive without cirrhosis or with compensated cirrhosis[a], or treatment-experienced[b] without cirrhosis duration: 12 weeks

Empfehlung 2 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 1 who are treatment-experienced[b] with compensated cirrhosis[a] duration: 24 weeks

Empfehlung 3 (I, B)

Daily sofosbuvir (400 mg) plus weight-based ribavirin[c] for patients with genotype 2 who are treatment-naive or treatment-experienced[b] without cirrhosis or with compensated cirrhosis[a] duration: 12 weeks

Empfehlung 4 (I, B)

Daily sofosbuvir (400 mg) plus weight-based ribavirin[c] for patients with genotype 3 who are treatment-naive or treatment-experienced[b] without cirrhosis or with compensated cirrhosis[a] duration: 24 weeks

Empfehlung 5 (I, B)

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) for patients with genotype 4, 5, or 6 who are treatment-naive or treatment-experienced[b] without cirrhosis or with compensated cirrhosis[a] duration: 12 weeks

[a] Child-Pugh A

[b] Patients who have failed an interferon-based regimen, with or without ribavirin

[c] See ribavirin dosing table for recommended weight-based dosages.

17) Balistreri WF, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2017;66(2):371 - 378.
18) Wirth S, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. Hepatology (Baltimore, Md.). 2017;.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS), 2016 [2].

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Welche Therapiemöglichkeiten und -ziele bestehen bei einer Hepatitis C im Kindesalter?

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der Vorversion, repräsentatives Gremium (inklusive Patient*innen), Interessen einheitlich abgefragt und dargelegt, Umgang mit Interessenkonflikten erklärt, klinische Fragestellungen formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit formalisierten Verfahren, externe Begutachtung und Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen

Recherche/Suchzeitraum:

- keine Aktualisierung

LoE

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

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

GoR

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

Tabelle 3: *Formulierung in Abhängigkeit der Evidenz- und Empfehlungsgrade.*

Sonstige methodische Hinweise

- Nach einer orientierenden Literaturrecherche für die AG 7 „Hepatitis C-Virusinfektion bei Kindern und Jugendlichen“ konnte keine neue oder höhere Evidenz identifiziert werden. Die Empfehlungen der alten Leitlinie wurden unverändert aus der alten Leitlinie übernommen.
- Die Verwendung von Evidenz- und Empfehlungsgraden ist unklar. Dargestellt werden Evidenzgrade. Diese entsprechen nicht dem angegebenen Oxford-Schema (siehe LoE oben).
- Evidenz wird indirekt mit Empfehlung über den Hintergrundtext verknüpft.

- Eine Aktualisierung der Leitlinie als Addendum zur Therapie der HCV-Infektion ist für das Jahr 2018 geplant.

7.2 Therapieoptionen und Therapieziele im Kindesalter

Empfehlung 7.2.1 (Empfehlungsgrad I)

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

Das Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen ist die Viruselimination mit Negativierung der HCV-RNA im Serum und damit Ausheilung der Erkrankung. (Konsensstärke: 96%, starker Konsens - Unveränderte Empfehlungen der alten Leitlinie wurden nicht neu abgestimmt.)

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

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

[3)] 694. Bortolotti F, et al. Interferon treatment in children with chronic hepatitis C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver 2005; 37: 13 336-341

[4)] 705. Kelly DA, et al. Durability of sustained response shown in paediatric patients with chronic hepatitis C who were treated with 45 interferon alfa-2b plus ribavirin. Journal of viral hepatitis 2012; 19: 263-270

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

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

World Health Organization (WHO), 2016 [11].

Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection

Leitlinienorganisation/Fragestellung

1. Is treatment better than no treatment?
2. Is pegylated interferon and ribavirin superior to standard interferon and ribavirin?
3. Are direct-acting antivirals efficacious?

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Aktualisierung der Version von 2014, internationales multidisziplinäres Gremium (Patient*innenbeteiligung unklar), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, klinische Fragestellungen im PICO-Format formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung (GRADE) der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit standardisiertem GRADE-Verfahren, externes Begutachtung

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1994 to the present

LoE (GRADE categories of quality of evidence)

- High: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
- Moderate: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
- Low: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
- Very low: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

GoR

- We recommend against the option
- We suggest considering the option
  - Only in the context of rigorous research
  - Only with targeted monitoring and evaluation
  - Only in specific contexts
- We recommend the option

Sonstige methodische Hinweise

- Für Kinder nur Empfehlungen im Hinergrundtext.

9.3.3 Treatment

None of the DAAs have been approved for use among children; thus, the only approved treatment for children remains pegylated interferon/ribavirin, which is recommended for children older than 2 years. Clinical trials are urgently needed to provide the necessary safety and efficacy data to allow regulatory approval of DAAs among children. The product literature for pegylated interferon reports that paediatric subjects treated with ribavirin combination

therapy had a delay in weight and height increases after 48 weeks of therapy compared with baseline. However, by the end of 2 years of follow up, most subjects had returned to baseline normative growth curve percentiles for weight and height (mean weight-for-age percentile was 64% at baseline and 60% at 2 years' post-treatment; mean height percentile was 54% at baseline and 56% at 2 years' post-treatment).

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2013 [10].

Management of hepatitis C. A national clinical guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

2. What is the evidence for the benefit of antiviral therapy (pegylated interferon + ribavirin) in patients with chronic hepatitis C in terms of:

- viral genotype
- duration of therapy
- early viral response
- viral kinetics

Outcome: sustained viral response/symptoms/QOL/adverse effects

How effective is treatment in the following subgroups?

Consider:

a) Age/age of acquisition

b) …

Methodik

Grundlage der Leitlinie: aktualisierte Originalversion, repräsentatives Gremium (inklusive Patient*innen), Interessen einheitlich abgefragt und dargestellt, klinische Fragestellungen formuliert, systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Ableitung der Empfehlungen mit standardisiertem Verfahren, externe Begutachtung durch Fachleute, redaktionelle Begutachtung zur Qualitätssicherung

Recherche/Suchzeitraum:

- 2006-2012

LoE

- **1++** High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
- **1+** Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
- **1-** Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
- **2++** High quality systematic reviews of case control or cohort studies, High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
- **2+** Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
- **2-** Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
- **3** Non-analytic studies, eg case reports, case series
- **4** Expert opinion

GoR (Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.)

- **A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- **B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- **C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
- **D** Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

GOOD PRACTICE POINTS

- Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Sonstige methodische Hinweise

- Current 3-7 years: Some recommendations may be out of date, declaration of interests governance may not be in line with current policy.
- The guideline development group was not able to identify sufficient evidence to answer all of the key questions asked in this guideline. The following areas for further research have been identified: management of hepatitis C in children, …

6.3 NATURAL HISTORY OF HCV INFECTION IN CHILDREN

Cross-sectional studies indicate that 20-40% of children who are HCV antibody positive after 18 months of age have undetectable HCV RNA, suggesting spontaneous clearance.[57,58] In those with chronic infection who remain HCV RNA positive, subsequent spontaneous clearance is rare (3.5%).[59]

LoE: 3

Levels of alanine aminotransferase (ALT) twice the upper limit of normal are found in 50% of infected children.[59]

LoE: 3

Empfehlung 1 (D)

Children infected with HCV should be monitored to identify the minority who are at risk of progressive fibrosis during childhood, and who may be candidates for treatment.

GOOD PRACTICE POINT

Children infected with HCV should be assessed clinically every 6-12 months, and have blood taken for tests of liver function. Those with clinical or ultrasound abnormalities, or with serum ALT persistently twice the upper limit of normal should be considered for liver biopsy.

[1)] 57. Gibb DM, et al. Active surveillance of hepatitis C infection in the UK and Ireland. Arch Dis Child 2000;82(4):286-91.
[2)] 58. Vogt M, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in cildren who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med 1999;341(12):866-70.

[3] 59. Jara P, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin Infect Dis 2003;36(3):275-80.

6.4 TREATMENT OF CHILDREN WITH HEPATITIS C

Response rates to treatment in children are of a similar magnitude to, and show the same influences of genotype, as adults (see section 10).[60] Combination treatment with interferon (IFN) and ribavirin gives an overall SVR of 50-60%.[60-63] There is potential for effects on thyroid function and growth problems.[62, 63]

LoE: 3

Combination therapy with pegylated IFN and ribavirin is superior to pegylated interferon alone, and results in outcomes similar to that in adult studies (see section 10).[10]

LoE: 1+

Combination treatment with interferon and ribavirin gives an SVR rate of 80-93% in children with genotype 3 infection, but only 47-59% in those with genotype 1 disease, which is similar to those in adult studies.[10, 64, 65]

LoE: 2+

Empfehlung 1 (A)

Children infected with all genotypes of hepatitis C with evidence of moderate or severe liver disease should be considered for treatment with pegylated IFN and ribavirin.

Empfehlung 2 (B)

Children infected with HCV genotypes 2 and 3 should be considered for treatment with pegylated INF and ribavirin irrespective of disease stage.

Empfehlung 3 (C)

In children with mild disease and infection with other genotypes, benefits of treatment need to be balanced against risks of side effects.

GOOD PRACTICE POINT

Treatment of children with genotype 1 disease using protease inhibitors should only be considered as part of a clinical trial.

Children infected with HCV should be managed in consultation with a paediatric service with specialist expertise in hepatitis C.

[4] 10. Schwarz KB, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140(2):450-8.e1.
[5] 60. Wirth S, et al. Peginterferon alpha 2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2005;41(5):1013-8.
[6] 61. Süoğlu DOD, et al. Does interferon and ribavirin combination treatment increase the rate of treatment response in children with hepatitis C? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34(2):199-206.
[7] 62. Wirth S, et al. Recombinant alpha interferon plus ribavirin in children and adolescents with chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36(5):1280-4.
[8] 63. Christensson B, et al. Interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C in children with malignancy in remission. Clin Infect Dis 2000;30(3):585-6.
[9] 64. Wirth S, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Journal of Hepatology 2010;52(4):501-7.
[10] 65. Sokal EM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. Journal of Hepatology 2010;52(6):827-31.

3.6 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2013 [9].

Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people (TA300)

1 Guidance

1.1 Peginterferon alfa in combination with ribavirin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic hepatitis C in children and young people.

Availability, nature and quality of evidence:

> The systematic reviews conducted by the manufacturers and the Assessment Group identified few relevant studies in children and young people and these studies were small and of generally poor quality.

Uncertainties generated by the evidence:

> Because the evidence base largely comprised single-arm studies that did not have any control groups receiving no therapy, the Committee would have expected the manufacturers' and Assessment Group's submissions to have provided supporting data from adult trials to establish the efficacy of peginterferon alfa (2a and 2b) plus ribavirin.
>
> Studies were presented to support the contention that children are 'cured' following peginterferon alfa plus ribavirin treatment. The studies that followed children with sustained virological responses 5 years on showed that the children remained healthy, but these studies were small and not necessarily representative of the UK population. The Committee would have expected data from trials in adults to be presented in order to augment the evidence of the likelihood of an enduring response from peginterferon alfa plus ribavirin in children.

Are there any clinically relevant subgroups for which there is evidence of differential effectiveness?:

> Experience suggests that early treatment with peginterferon alfa plus ribavirin is better than later treatment, but the decision about whether and when to treat should be made by parents or carers together with the child or young person's clinician.

Estimate of the size of the clinical effectiveness including strength of supporting evidence:

> Peginterferon alfa (2a and 2b) plus ribavirin is an effective therapy in children and young people with chronic hepatitis C across all genotypes.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.05.2018

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees
#2	(chronic and hepatitis and c):ti,ab,kw or (hcv near/3 infection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#3 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	"hepatitis c, chronic"[MeSH Terms]
2	((((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND c[Title/Abstract])) OR (hcv[Title] AND infection*[Title])
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
5	(#3) AND (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
6	(#4 OR #5)
7	(#6) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	"hepatitis c"[MeSH Major Topic]
2	("hepatitis c"[Title]) OR ((hcv[Title] AND infection*[Title]))
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

6	(#5) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA).** HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating Hepatitis C [online]. Alexandria (USA): AASLD; 2017. [Zugriff: 07.05.2018]. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_h.pdf.

2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion [online]. AWMF-Registernummer 021-012. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 04.05.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-02.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_BAnz.pdf.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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) vom 5. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 03.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_BAnz.pdf.

5. **Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L, Loveman E.** The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2014;18(65):i-xxii, 1-202.

6. **Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al.** Treatment of chronic hepatitis c virus Infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;66(3):505-515.

7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A17-41 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 563). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-41_Ledipasvir-Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

Dossierbewertung; Auftrag: A17-55 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 582). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-55_Sofosbuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Peginterferon alfa and ribavirin for treating chronic hepatitis C in children and young people [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 04.05.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 300). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ta106/resources/peginterferon-alfa-and-ribavirin-for-the-treatment-of-mild-chronic-hepatitis-c-pdf-82598015771845.

10. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of hepatitis c: a national clinical guideline. [online]. Edinburgh (GBR): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 07.2013. [Zugriff: 04.05.2018]. (SIGN publication; Band 133). URL: http://www.sign.ac.uk/assets/sign133.pdf.

11. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [online]. Genf (SUI): WHO; 2016. [Zugriff: 04.05.2018]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf?sequence=1.